INVESTIGACION y CIENCIA

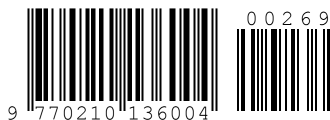
Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

OPALOS Y CRISTALES FOTONICOS

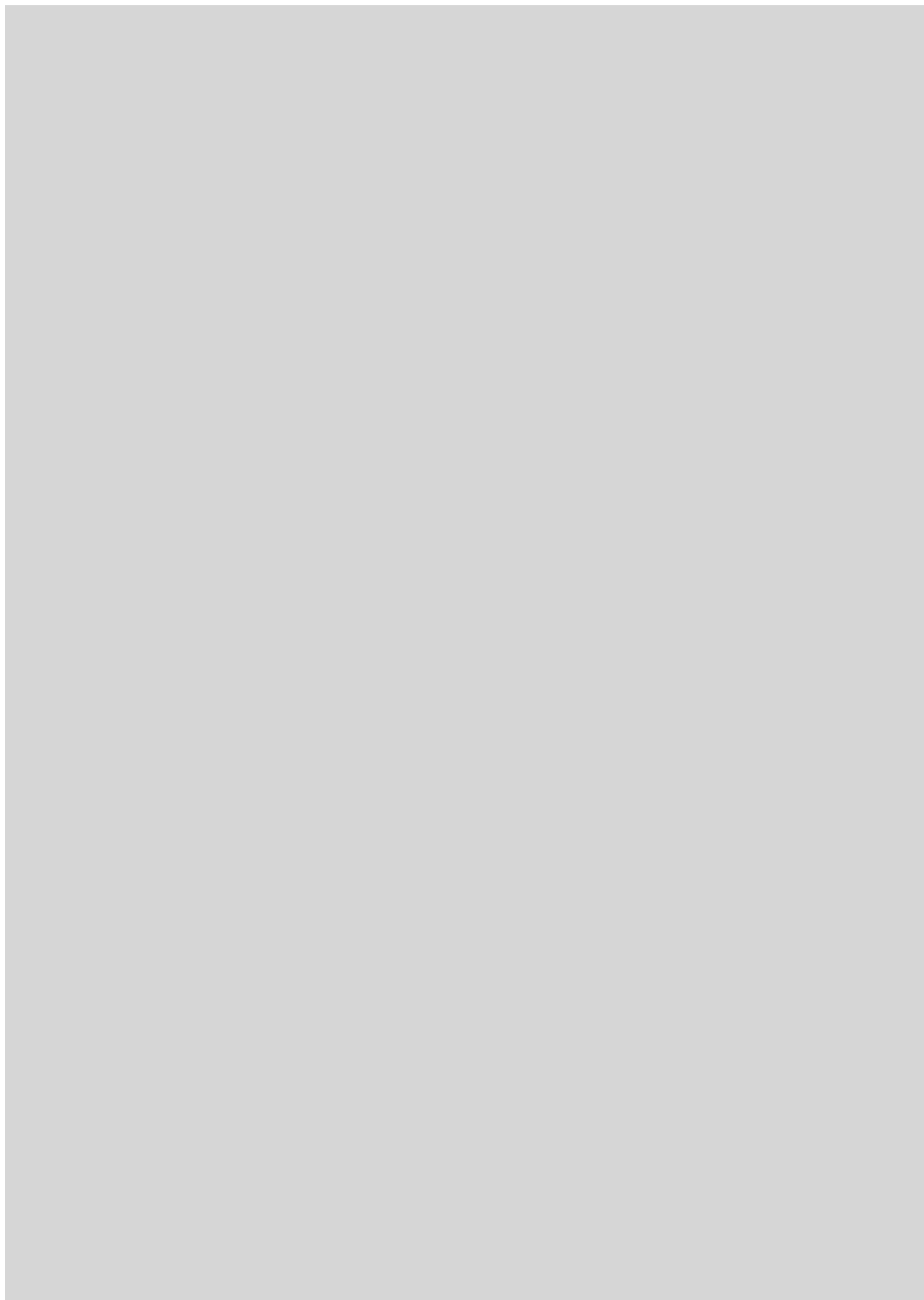
POSIBILIDADES MEDICAS DE LA CLONACION

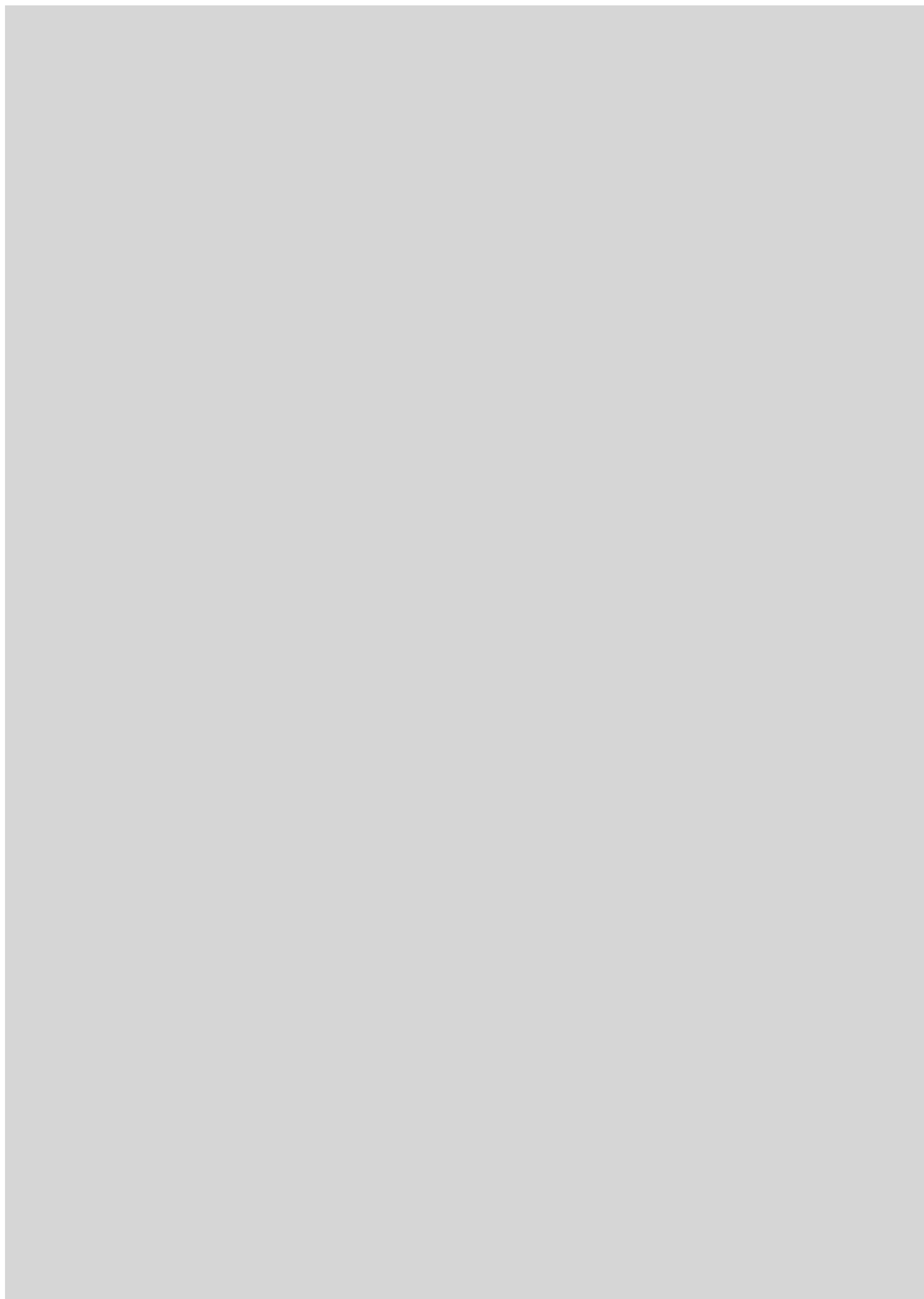
CANCER DE PROSTATA

MAESTROS DEL CAMUFLAJE



FEBRERO 1999
800 PTA. 4,81 EURO





INVESTIGACION y CIENCIA

Febrero de 1999 Número 269

SECCIONES



Portada: Paul Sutherland

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
6-7	Nelson N. Stone
8	Visible Productions, LLC
9	Patti Pounders
10	Laurie Grace
11	Patti Pounders
12	Ernest J. Feleppa (*arriba, izda.*); Clare Tempany (*abajo, izda.*); Hedvig Hricak (*derecha*)
13	Patti Pounders
14	Visible Productions, LLC
15	Patti Pounders
18-19	William A. Baum, Telescopio Espacial Hubble WFPC Team y Space Telescope Science Institute
20	© 1993-1995 Instituto de Tecnología de California (*arriba*); Slim Films (*abajo*)
21	J. Patrick Henry, Ulrich G. Briel y Hans Böhringer
22	Slim Films (*arriba*); J. Patrick Henry, Ulrich G. Briel y Hans Böhringer (*abajo*)
23	Slim Films
24-25	John Chadwick Photographic y PPL Therapeutics (*izquierda*); Roddy Field *Roslin Inst.* (*derecha*)
26-27	Roddy Field (*arriba*); Keith Kasnot (*abajo*)
28-29	Keith Kasnot (*arriba*); ProBio America (*abajo a la izquierda*) John Chadwick Photographic y PPL Therapeutics (*derecha*)
42	Michael Wulff y Keith Moffatt
43	Bryan Christie y Dmitry Krasny
44	B. Christie (*izquierda*); Lab. Nac. Lawrence Berkeley (*derecha*)
45	Dmitry Krasny
46-47	Cortesía de Berkeley Labs
48	Dmitry Krasny
49	Anatoly Snigirev
50-56	Francisco J. Meseguer, Ceferino López, Hernán Míguez, Joaquín Requena y José Serafín Moya
58-59	Paul Sutherland
60-61	Carl Roessler *Sea Images* (*arriba a la izquierda*); Ikan *Peter Arnold, Inc.* (*arriba a la derecha*); Paul Sutherland (*abajo*)
62-63	Paul Sutherland (*izquierda*); Kelvin Aitken (*derecha*)
64-65	Anthony A. James (*izquierda*); USDA/Agricultural Research Service (*derecha*)
66	Susan McCombs (*arriba*); Dmitry Krasny (*abajo*)
67	Dmitry Krasny y José Ribeiro
68	USDA/Agricultural Research Service (*arriba*); Dmitry Krasny (*abajo*)
69	Marjorie A. Hoy
71	Cortesía de Yoichiro Nambu
72	Bryan Christie
73	Cortesía de Michiji Konuma
74-75	Cortesía de Hiroshi Ezawa
76	Yoichiro Nambu
77	Cortesía de Shunkichi Kikuchi
79-83	Bryan Christie
84-85	Daniels & Daniels
86	Matt Collins

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

José M.ª Valderas Martínez: *La lucha contra el cáncer de próstata* y *Nexos*; Mónica Murphy: *Evolución de los cúmulos galácticos*; Ana M.ª Rubio: *Clonación con fines médicos*; Juan Pedro Campos: *La generación de rayos X ultrabrillantes*; Joandomènec Ros: *Dragones de mar foliáceos*; Xavier Bellés: *Ingeniería genética contra las plagas de insectos*; Xavier Roqué: *La física japonesa en los decenios centrales del siglo*; Luis Bou: *Evaluación del tamaño de los programas*, *De Cerca* y *Juegos matemáticos*; Angel Garcimartín: *Perfiles*; J. Vilardell: *Hace...*, *Taller y laboratorio* e *Ideas aplicadas*.

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén
EDICIONES José María Valderas, *director*
ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón
Bernat Peso Infante
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona (España)
Teléfono 93 414 33 44 Telefax 93 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
BOARD OF EDITORS Michelle Press, *Managing Editor*; Philip M. Yam, *News Editor*; Ricki L. Rusting, Timothy M. Beardsley y Gary Stix, *Associate Editors*; W. Wayt Gibbs, *Senior Writer*; Kristin Leutwyler, *On-Line Editor*; Mark Alpert, Carol Ezzell; Alden M. Hayashi; Madhusree Mukerjee; George Musser; Sasha Nemecek; David A. Schneider y Glenn Zorpette; Marguerite Holloway, Steve Mirsky y Paul Wallich, *Contributing Editors*
PRODUCTION Richard Sasso
CHAIRMAN AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley
CO-CHAIRMAN Rolf Grisebach
PRESIDENT Joachim P. Rosler

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 93 414 33 44
Fax 93 414 54 13

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	8.800 pta.	16.000 pta.
	52,89 euro	96,16 euro
Extranjero	11.150 pta.	20.700 pta.
	67,01 euro	124,41 euro

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 800 pta. 4,81 euro
Extraordinario: 1.000 pta. 6,01 euro

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA
Carretera de Irún, km. 13,350
(Variante de Fuencarral)
28049 Madrid Tel. 91 662 10 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona
Teléfono 93 414 33 44

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotocromos reproducidos por Dos Digital, Zamora, 46-48, 6ª planta, 3ª puerta - 08005 Barcelona
Imprime Rotocayfo, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

HACE...

...cincuenta años

FONDOS PARA INVESTIGACIÓN. «La Agencia de Investigación Naval es hoy el baluarte principal de la investigación fundamental estadounidense. Sus 1131 proyectos responden de casi el 40 por ciento del gasto nacional total en ciencia básica. Lo que más sorprende es la ardiente e incansable fidelidad de la Agencia al principio de apoyar investigaciones de corte básico, aunque muchos de sus proyectos terminarán por aplicarse a exigencias navales inmediatas. La Agencia ha promovido tan fructuosamente el apoyo a la ciencia básica que se presenta como modelo para la proyectada Fundación Nacional de la Ciencia, de creación 'inminente'.»

PLAN DE COHETES. «Un nuevo cohete diseñado a propósito para investigar la atmósfera superior ha sido comprobado con éxito en el polígono de White Sands (Nuevo México). Bautizado como Aerobee, ha elevado hasta alturas de más de 110 km cargas superiores a los 100 kg de instrumental científico. Se trata del primer cohete de talla notable y de gran altitud proyectado en la Unión. Lo desarrollaron en la Universidad Johns Hopkins bajo el patrocinio de la Armada para ocupar el lugar de la menguante existencia de los V-2 alemanes capturados. Si bien no tiene el alcance del V-2, es un instrumento más práctico y más barato. El Aerobee, muy esbelto, mide 5,8 metros de longitud. Carece de mecanismo de guiado y su trayectoria se ajusta en la plataforma de lanzamiento.»

EL RELOJ ATÓMICO. «El primer reloj de la Historia regulado por el espín de una molécula y no por el movimiento del Sol o las estrellas es ya una cosquilleante realidad, sacada a la luz por la Oficina Nacional de Pesas y Medidas. Su control lo ejercen las vibraciones del átomo de nitrógeno de la molécula de amoniaco.»

...cien años

EL CANAL DE PANAMÁ. «El nuevo Canal de Panamá se asienta sobre una sólida base técnica y financiera. Se divisa, además, su plazo de terminación. Desde el principio la nueva compañía decidió abandonar la extravagante idea de Ferdinand de Lesseps de un canal al nivel del mar en favor de un sistema de esclusas. Se han construido ya dos quintas partes. El costo para acabar la obra será de 87 millones de dólares.»

ORUGAS VEGETALES. «El gorgojo, larva de la "mariposa nocturna", sufre el ataque de *Sphaeria robertsii*, un hongo. La esporas de ese parásito vegetal, germinando en el cuerpo del gorgojo, absorben o asimilan la totalidad de la sustancia del animal, creciendo el hongo como una réplica exacta de la oruga viviente. Los hongos, tras matar al gorgojo, lanzan un brote o talo; su parte inferior retiene su vitalidad y lanzan otro brote el año siguiente. —C. Fitton, Nueva Zelanda»

UTILES AVANZADOS PARA LA ARQUEOLOGÍA. «En su conferencia sobre 'La fotografía al servicio de la exploración', Flinders Petrie mostró hasta qué grado este invento ha sido de enorme ayuda en las exploraciones. Especialmente en Egipto el éxito de la fotografía es muy destacado, debido a las espléndidas condiciones atmosféricas y a la magnífica luz solar que predominan allí. Con el concurso de una cámara no sólo pueden fotografiarse los descubrimientos, sino dejar también constancia del estado exacto *in situ* de los objetos.»



Patinaje a vela en Noruega

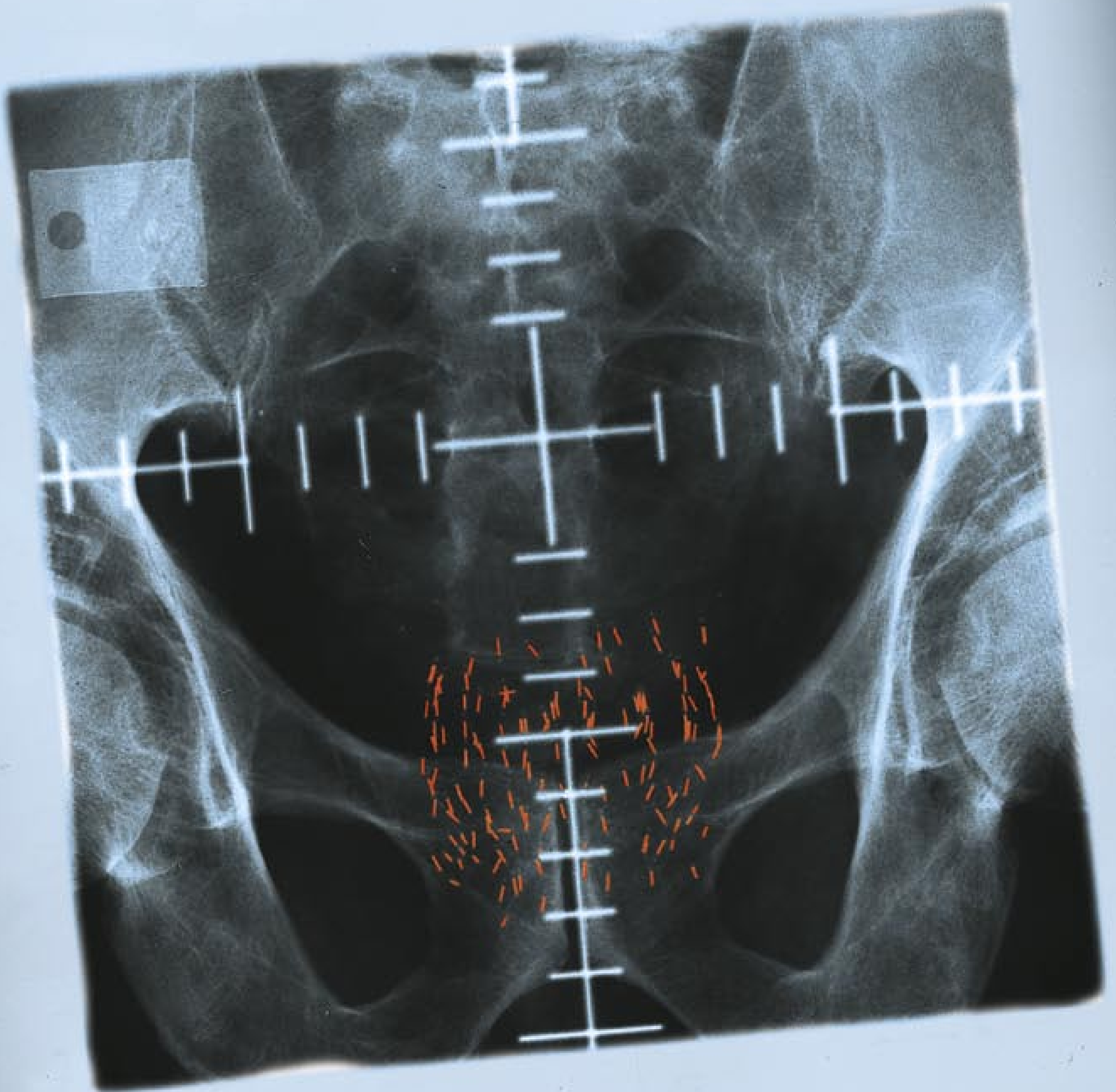
PATINAJE A VELA. «La tierra del patinaje a vela es Noruega, país de fiordos, montañas y lagos. Para deslizarse al estilo noruego se requieren dos largos patines y una vela aparejados a un mástil de bambú (*véase la ilustración*). La vela es de construcción sencilla, pero su manejo requiere una gran destreza, gobernándose mediante un cabo que se acciona con la mano izquierda. En los grandes fiordos noruegos, el Sognefjord, por ejemplo, pueden recorrerse 100 kilómetros en un tiempo relativamente corto.»

...ciento cincuenta años

NUEVAS AGUAS BALLENERAS. «Nos llega noticia de la reciente arribada del capitán Royce, de Sag Harbor, con 1800 barriles de aceite conseguidos en el océano Artico por encima del estrecho de Behring. Encontró allí, en los mares despejados de hielo, gran cantidad de ballenas y una de éstas de nueva clase. Descubrió que el océano es muy poco profundo, de 14 a 35 brazas, y vio indios cruzando en canoas desde Asia hasta el continente americano. No puede dudarse de que ambos estuvieron alguna vez unidos. Quedan todavía algunos descubrimientos interesantes que realizar en esa región.»

TELEGRAFÍA MUNDIAL. «El doctor Jones, de esta ciudad, propone tender cables telegráficos a partir de Saint Louis (Missouri), con un ramal hacia el estrecho de Behring, desde donde cruzarían al lado asiático, para seguir a través de Siberia hasta San Petersburgo y las principales ciudades europeas. No es probable que los gobiernos europeos, el ruso al menos, se comprometan en un proyecto como éste, pues el lenguaje de la libertad correría con demasiada celeridad, para el gusto de los gobiernos *autocráticos*, a lo largo de alas de hierro.»

LA LUCHA CONTRA



EL CANCER DE PROSTATA

Marc B. Garnick, William R. Fair

Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad auguran una vida más larga y de mayor calidad para muchos pacientes

1. SEMILLAS RADIACTIVAS (*en rojo*) alojadas en el interior de la glándula para destruir el cáncer que aloja. Al principio la implantación de semillas, técnica que se conoce como braquiterapia, produjo resultados desesperanzadores. Las esferas quedaban a menudo distribuidas de forma desigual y dejaban fuera de tratamiento a parte de la glándula. Hoy en día, la colocación de plantillas, combinada con la ecografía de tiempo real, facilita la distribución uniforme. Y se consiguen mejores tasas de éxitos.

La tasa de mortalidad por cáncer de próstata se ha ido reduciendo en los últimos años, pero esta enfermedad aún se cobra demasiadas vidas. Con unas 40.000 víctimas el año pasado, sólo en los Estados Unidos, constituye allí la segunda causa de muerte por cáncer entre los varones, sólo superado por el cáncer de pulmón. Por tales motivos seguimos, al igual que otros, buscando mejores métodos para tratar esta afección, predominante en mayores de 65 años. No estamos en disposición de afirmar que tenemos al alcance soluciones ideales para cualquier paciente, pero hay una serie de descubrimientos recientes de interés que merecen publicidad.

Algunas de estas aportaciones se refieren a cierto problema que presenta la prueba de cribado no invasiva que permite la detección del cáncer de próstata microscópico, la forma más sensible al tratamiento. Esta prueba se basa en la medición de la concentración sanguínea de antígeno específico de la próstata (PSA, por su denominación en inglés), una proteína que sintetizan las células prostáticas, independientemente de que sean normales o malignas. Pero cuando hay un cáncer, los niveles plasmáticos aumentan. Una concentración elevada de PSA puede alertar de la existencia de un cáncer en la glándula prostática antes de que el médico sea capaz de detectarlo. Otra prueba diagnóstica importante es el tacto rectal, que sólo descubre los tumores que dejaron de ser microscópicos. En el tacto rectal, el médico introduce un dedo en el recto y evalúa la consistencia de la glándula y la presencia de masas.

Desafortunadamente, la prueba del antígeno no es muy específica. Hasta un 25 por ciento de los hombres con un cáncer de próstata ofrece una concentración plasmática normal, la considerada inferior a 4 nanogramos por mililitro (ng/ml) de sangre. Sin olvidar que más de la mitad de los individuos con concentraciones altas no tiene cáncer.

Antes de presentar las principales propuestas para minimizar las tasas de errores, debemos adelantar que el uso del antígeno prostático específico como prueba para el cribado de poblaciones es aún objeto de controversia [*véase* "Cáncer de próstata", por Marc B. Garnick; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, junio de 1994]. En esencia, algunos médicos, sobre todo los europeos, dudan de la necesidad de identificar la forma microscópica del cáncer de próstata, que aparece cuando una célula prostática, que hasta ese momento era normal, escapa al control habitual de proliferación y migración. Los tumores microscópicos, afirman los detractores de esta aplicación de la técnica, tienen un crecimiento a menudo demasiado lento como para provocar síntomas en el intervalo de vida de un hombre o como para afectar a su pervivencia. En consecuencia, los médicos pudieran errar al exponer extensos grupos humanos a la prueba de antígeno, a las pruebas de confirmación (ecografía y biopsia) necesarias si se detectan concentraciones elevadas y, luego, a los efectos secundarios del tratamiento, en caso de que se halle el menor rastro de cáncer.

Otros médicos, entre los que nos contamos, consideran que la prueba del antígeno suele detectar tumores que sí inciden en el tiempo de pervivencia (son "significativos desde el punto de vista clínico", como dirían algunos). La ciencia no puede establecer de forma concluyente qué tumores microscópicos resultarán letales y cuáles no. Si se niega el tratamiento a pacientes con un cáncer letal, se estaría condenando a una muerte prematura a un número impredecible de personas.

Los partidarios del cribado basado en la prueba del antígeno tampoco están satisfechos con dicha falta de especificidad. Un planteamiento que puede ayudar a separar mejor los pacientes que tienen cáncer de los que no lo tienen se basa en un escalonamiento del umbral de

MARC B. GARNICK y WILLIAM R. FAIR codirigen una conferencia internacional anual sobre tratamientos emergentes contra el cáncer de próstata. Garnick, docente en Harvard, ejerce en el hospital Beth Israel, labor que compagina con la investigación en Praecis Pharmaceuticals, donde desarrolla un nuevo tratamiento contra el cáncer de próstata, un antagonista de la hormona GnRH. Con anterioridad había sintetizado análogos de la GnRH. Fair, director del departamento de oncología urológica del Sloan Kettering en Nueva York, enseña en el hospital clínico de la Universidad de Cornell. Ha descrito muchos procedimientos quirúrgicos y ha hecho interesantes aportaciones sobre el papel de la dieta en la exacerbación y el control del cáncer de próstata.

normalidad de las concentraciones, de suerte tal que el valor máximo considerado normal se incremente con la edad del individuo. Se ha observado que, a medida que el hombre envejece, la concentración de antígeno tiende a aumentar, aun en ausencia de cáncer de próstata. Con esta escala se reduciría el umbral de sospecha de los hombres de entre 40 y 60 años, en quienes el cáncer se muestra más agresivo. Y se ahorraría a muchos hombres de entre 60 y 80 un seguimiento innecesario. Pero algunos médicos temen que se escaparan inadvertidos tumores en los grupos de mayor edad.

Si se tienen dos o más resultados consecutivos de la prueba de antígeno, se puede calcular la diferencia observada entre dos años consecutivos; a ese valor se le denomina velocidad del antígeno específico. Con ello podemos identificar a los portadores de un cáncer aunque sus concentraciones globales se encuentren dentro del rango de la normalidad. Un incremento mayor de 0,75 nanogramos por mililitro hace necesaria una biopsia de la próstata.

Una tercera manipulación puede ser especialmente útil cuando los valores se encuentran en esa zona incierta entre la normalidad y la anormalidad definidas, como sucedería entre 4 y 10 nanogramos por mililitro. Además de considerar la edad del paciente, en una muestra de sangre podemos estudiar la concentración de moléculas de antígeno ligada a proteínas y la de antígeno libre. Los hombres con cáncer de próstata tienden a presentar una proporción de antígeno libre anormalmente baja.

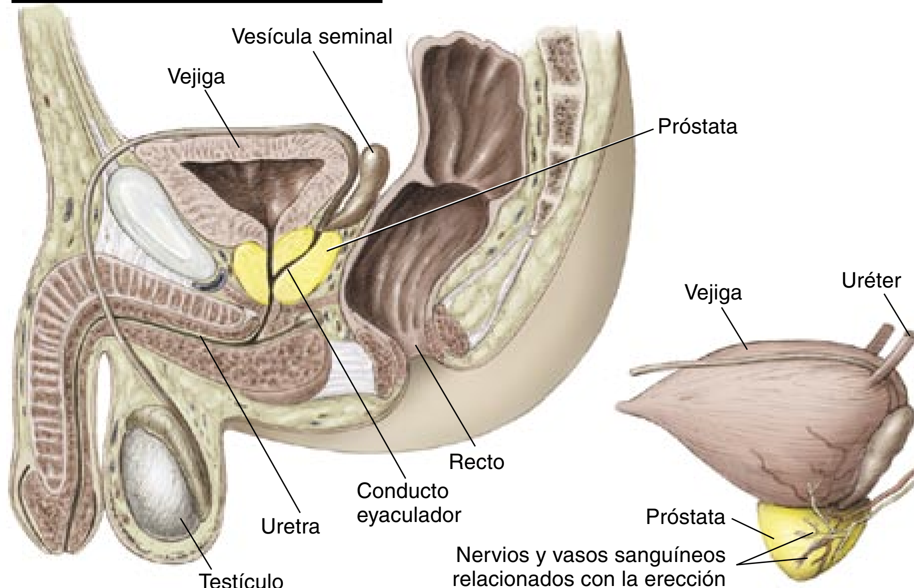
La presencia del cáncer modifica la cantidad o incluso la estructura de otras moléculas, además del antígeno prostático específico. Se busca con ahínco la creación de herramientas de cribado basadas en estos cambios. Algunas pruebas podrían incluso identificar a individuos que aún no han desarrollado el cáncer, si bien lo harán a buen seguro. Esos sujetos precisan un seguimiento especial y podrían beneficiarse de ciertas medidas preventivas, muy prometedoras. En tal contexto se investiga si hemos de ver, en los niveles elevados de factor de crecimiento de tipo insulínico 1, una señal de alerta de la existencia de cáncer de próstata o de un mayor riesgo de que se desarrolle.

Los patólogos han identificado otro indicador de riesgo de cáncer, pero sólo puede emplearse si el resultado de la prueba de antígeno ha indicado la realización de una biopsia o si se ha obtenido tejido prostático por cualquier otro motivo. Se examina el tejido de la próstata al microscopio en busca de huellas de cáncer, como células deformes, fusionadas entre sí o en agrupación desorganizada y laxa. Puede darse el caso de que el patólogo que estudia una muestra de tejido prostático no encuentre señales de cáncer y en cambio halle zonas con neoplasia prostática intraepitelial de alto grado (NPI). Se ignora si esta postrer alteración constituye un precursor del cáncer o si se trata tan sólo de un compañero de viaje. De lo que no cabe la menor duda es de que se trata de un aviso de un proceso oncogénico o de que el cáncer anida ya en el interior de la glándula. En un plazo de cinco años, el cáncer aparece en la mitad de los pacientes con NPI que se someten a biopsias posteriores.

También los genéticos buscan indicadores que alerten sobre una mayor propensión al cáncer. Los hermanos e hijos de mujeres con cáncer de mama o portadoras de una forma mutante del gen *BRCA1* (vinculado al cáncer de mama) corren cierto riesgo. Además, la herencia de una versión anormal del gen *HPC1* parece asociada a algunos cánceres de próstata. De todas formas, las pruebas de cribado genético de este cáncer distan todavía de ser perfectas.

Si queda finalmente establecido que un paciente tiene cáncer de próstata, el siguiente paso que dará el médico será determinar el estadio en que se encuentra, esto es, el grado de extensión

La próstata y órganos vecinos



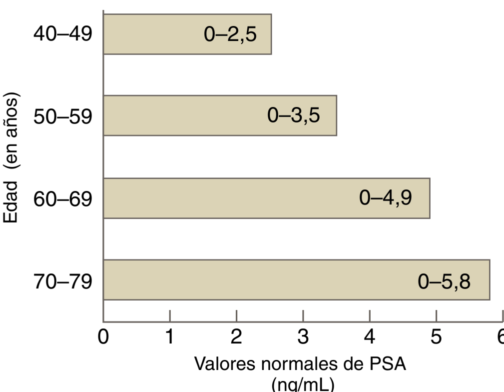
2. LA GLANDULA PROSTATICA (*en amarillo*), que conserva la viabilidad del esperma y participa en la producción del semen, está muy próxima a estructuras relacionadas con el funcionamiento de la vejiga y el intestino y con la función sexual. Al crecer, los tumores prostáticos oprimen la vejiga o la uretra y provocan problemas urinarios: aumento de la frecuencia de evacuación y urgencia miccional, entre otros. Los tratamientos del cáncer de próstata también pueden afectar a los tejidos circundantes, provocando incontinencia, inflamación del recto o impotencia.

y de diseminación. Importa que quede establecido con precisión, pues el estadio determinará qué tratamiento ha de recibir el paciente. Los métodos diagnósticos actuales aún dan una idea imprecisa de la extensión del tumor, pero con las nuevas herramientas se resolverá tan grave problema.

Se comprenderá mejor el verdadero valor de tales medios si se entiende la relación lógica que existe entre estadio y tratamiento. De los sistemas de estadiaje disponibles, ha ganado fama el TNM. Este sistema ubica el tumor primario (T) en uno de cuatro estadios (cada uno de ellos con distintos subestadios). En general, el estadio T1 indica que el tumor es microscópico y no se puede detectar por tacto rectal. El estadio T2 describe tumores detectables a la palpación, aunque limitados a la glándula. Un cáncer en estadio T3 es el que rebasa la próstata y se adentra en el tejido conectivo que la rodea o bien el que invade las vesículas seminales, estructuras adyacentes a la próstata, en las que se almacena el semen. Los tumores T4 se extienden a tejidos y órganos aún más lejanos.

El sistema TNM indica también si el cáncer ha metastatizado en los ganglios linfáticos pélvicos (N) o en otras estructuras (M). Llámase metástasis el tumor que resulta de la migración de una célula del tumor original vía sistema linfático o sanguíneo a lugares distantes y de su proliferación en esos lugares.

Un tumor confinado a la glándula prostática, en los estadios T1 o T2, debería ser curable mediante prostatectomía (cirugía por la que se extirpa la próstata, un órgano que no es indispensable para la vida). También se puede destruir el tumor mediante radioterapia local o por combinación de radioterapia y terapia hormonal sistémica. La terapia hormonal se basa en un efecto de los andrógenos. La testosterona y otras hormonas "masculinas" afines estimulan el crecimiento de los tumores de la próstata; ahora bien, en ausencia de estimulación androgénica, las células prostáticas malignas suelen morir. El tratamiento se encamina, por tanto, a impedir la producción de andrógenos, a bloquear su acción sobre las células prostáticas o a ambas cosas. Aunque es improbable que la terapia hormonal erradique por sí sola un cáncer macroscópico, ayuda a destruir células tumorales y a reducir el tamaño del cáncer.



3. LOS NIVELES DE PSA (antígeno prostático específico) en la sangre denuncian la presencia probable de cáncer de próstata y la conveniencia, por ende, de una nueva prueba diagnóstica. En vez de utilizar para todos los pacientes el clásico nivel de referencia de cuatro nanogramos por mililitro de sangre, la definición de valor aceptable se ajusta a la edad del paciente. De todas maneras, no existe uniformidad de criterio sobre los mejores puntos de corte.

En el tratamiento de formas de la enfermedad limitadas a la glándula, se debe a la intervención quirúrgica la mayor pervivencia a largo plazo, por lo que aún se considera el *patrón oro* de los procedimientos terapéuticos. Como se verá, las nuevas técnicas de radioterapia y otras formas de tratamiento prometen alcanzar un éxito equiparable en muchas situaciones.

Si el cáncer ha rebasado los límites de la glándula (estadios T3 y T4), la cirugía ya no basta para extirpar de raíz el tumor. Pasa entonces la radioterapia a constituir el tratamiento adecuado, en posible combinación con la hormonoterapia. Algunos de estos tumores pueden curarse, pero las posibilidades suelen ser mucho más bajas que en el caso de enfermedad delimitada. Suelen ser masas demasiado grandes. A menudo este tipo de tumores se muestran resistentes a la radioterapia y al tratamiento farmacológico. Además, un gran porcentaje de tumores presenta metástasis microscópicas, indetectables en el momento del diagnóstico.

Para nuestro infortunio, las terapias actuales rara vez curan las metástasis. Cuando resulta evidente que un tumor ya ha producido metástasis o parece muy probable que así sea, médico y paciente acostumbran coincidir en centrar los esfuerzos en la prolongación de la esperanza de vida y en hacer los síntomas más llevaderos, no en la curación propiamente dicha. La terapia hormonal, que reduce el tamaño del tumor, se convierte en la pieza clave del tratamiento. También puede prescribirse radioterapia y, algunas veces, quimioterapia para aliviar las molestias.

Resulta capital conocer con precisión el estadio, porque los riesgos de los tratamientos intensivos sólo están justificados cuando existe una razonable probabilidad de éxito. La cirugía y la radiación pueden producir lesiones del aparato urinario y de los nervios relacionados con la erección, provocándose incontinencia e impotencia, entre otros efectos. La terapia hormonal puede también acarrear impotencia, feminización, sofocos y disminución de la libido, la energía y la densidad ósea.

Para establecer el estadio de un cáncer se emplean diversos métodos y se combinan sus resultados. La palpación y las técnicas de diagnóstico por imagen permiten conocer el volumen y la localización del tumor. La observación microscópica de tejido prostático obtenido por biopsia da una idea de la agresividad del tumor. Un alto grado de desorganización celular e hística, representado por un índice de Gleason alto, indica que el tumor tiene un crecimiento rápido y que puede que existan metástasis. El índice de Gleason va de un esperanzador 2 a un descorazonador 10.

Los médicos cuentan con una serie de herramientas para el rastreo directo de las metástasis. El cáncer de próstata se suele extender primero a los ganglios pélvicos; por cuya razón la búsqueda incluye un rutinario análisis microscópico de los mismos. La tomografía axial computerizada (TAC) puede poner de manifiesto anomalías macroscópicas que inducen a pensar en metástasis de ganglios pélvicos o abdominales. Se basa esta técnica en un haz de rayos X cuya rotación genera imágenes correspondientes a sucesivos cortes transversales de partes seleccionadas del cuerpo. El cáncer de próstata suele también afectar a huesos y ganglios linfáticos; justifica, por tanto, un estudio con nucleótidos radiactivos.

A pesar de los esfuerzos médicos, resulta sorprendente la frecuencia con que se atribuyen estadios demasiado bajos. Sucede cuando se considera que el cáncer tiene un desarrollo

menor del real y ocurre con mayor frecuencia en el estadiaje clínico basado en pruebas realizadas antes de que el paciente reciba el tratamiento. En menor medida también aparece en el estadiaje quirúrgico o anatonomopatológico, que permite un conocimiento más preciso del estado real del paciente. El patólogo estudia, en muestras obtenidas por prostatectomía, el tejido prostático, tejido marginal que rodea a la glándula, algunos ganglios linfáticos y las vesículas seminales. La presencia de células cancerosas en el margen o en cualquier otro tejido extraprostático revela que el tumor, que se creía limitado a la glándula, es más extenso y que es probable que existan pequeñas metástasis que han pasado inadvertidas en el diagnóstico inicial.

Los estadios del cáncer de próstata

ESTADIO	SUBESTADIO		TRATAMIENTO TIPICO
Estadio T1 Tumor microscópico confinado a la glándula prostática; glándula normal a la palpación	T1a Tumor hallado en tejido prostático extirpado por razones distintas de las oncogénicas; menos del 5% de la muestra es maligna		Observación, cirugía para eliminar la glándula prostática (prostatectomía) o radioterapia local
	T1b Igual que T1a pero más del 5% de la muestra es maligna		Cirugía o radioterapia, tal vez combinadas con terapia hormonal (para detener la estimulación del crecimiento del tumor ejercida por las hormonas masculinas)
	T1c Tumor hallado en una biopsia realizada por una prueba de antígeno (PSA) o ecografía alterada. Puede ser menos extenso que un tumor T1b		Igual que T1b
Estadio T2 Tumor palpable limitado a la glándula prostática	T2a Tumor limitado a menos de la mitad de un lóbulo		Igual que T1b
	T2b Tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo		
	T2c Tumor que afecta a ambos lóbulos		
Estadio T3 Tumor que ha empezado a trascender los límites de la próstata	T3a Tumor que trasciende los límites de la próstata		Radioterapia y terapia hormonal; cirugía en algunos pacientes
	T3b Tumor que invade las vesículas seminales		Radiación con terapia hormonal
Estadio T4 Tumor adherido y que ha superado los límites de la próstata para introducirse en estructuras vecinas			Terapia hormonal, posiblemente asociada a radioterapia local para reducir los síntomas obstructivos locales; el tratamiento suele ser más paliativo (con el fin de retardar la progresión de la enfermedad y reducir los síntomas desagradables) que curativo
Estadio D1.5 (término tomado prestado de una clasificación anterior) Tumor local recurrente o metástasis detectada por un ascenso de los niveles de PSA tras cirugía o radioterapia con fines curativos		PSA	Observación, radiación en el área prostática, terapia hormonal, terapia investigacional o combinación de varios procedimientos; el tratamiento puede tener fines curativos si la recidiva está cerca del tumor primario
Cáncer metastásico	N+ Tumor que se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos pélvicos		Terapia hormonal, habitualmente paliativa
	M+ Tumor que se ha diseminado más allá de los ganglios linfáticos pélvicos		Igual que N+
	D3 Tumor que se ha vuelto resistente al tratamiento		Quimioterapia paliativa o tratamiento investigacional

4. EL ESTADIO o la extensión de un tumor sirve de guía para el tratamiento. Muchos médicos se inclinan por el sistema de clasificación TNM, que clasifica el cáncer de próstata según características del tumor primario u original (T) y según haya metastatizado en los ganglios linfáticos pélvicos (N) o en otros lugares más alejados (M). La presente tabla es un refinamiento del sistema TNM básico.

En los últimos años han aparecido varios estudios que indican que entre un 40 y un 50 por ciento de los pacientes con estadiaje clínico correspondiente a un tumor limitado a la glándula sufren, en realidad, una enfermedad de mayor grado, para la que tal vez no baste la intervención quirúrgica ni la radiación. Aproximadamente de un 10 a un 30 por ciento de los pacientes que inicialmente parecían curados gracias a la cirugía o la radiación experimentarán recurrencias posteriores, cuyo origen son células cancerosas residuales de la misma glándula o de su vecindad o metástasis microscópicas que escaparon a la detección en el momento de la administración del tratamiento. A menudo, el primer signo de alarma estriba en un aumento del antígeno prostático específico: esta elevación puede aparecer cinco o diez años antes de que un tumor metastásico dé síntomas.

Se está mejorando la precisión del diagnóstico clínico mediante técnicas que fabrican mejores imágenes del tumor primario. En la mayoría de los pacientes, ni la tomografía axial computerizada ni la técnica ecográfica habitual proporcionan una imagen clara del tumor; tampoco permiten conocer su grado de extensión más allá de la glándula. Una prometedora técnica ecográfica experimental utiliza un método de procesamiento de señales, el denominado análisis espectrográfico. Las ondas sonoras se dirigen a la glándula, al igual que en la técnica habitual. La diferencia estriba en que aquélla analiza toda la información de los ecos, mientras que los aparatos habituales recogen una fracción mucho menor. Un refinado programa informático genera, a partir de los datos, una imagen tridimensional de la glándula y le añade color para delimitar el tumor.

También se estudian nuevos enfoques de la resonancia magnética nuclear (RMN). Los aparatos de resonancia magnética crean un campo magnético alrededor del paciente y producen imágenes correspondientes a cortes transversales del cuerpo. La técnica habitual es insuficiente para la elaboración de un mapa del

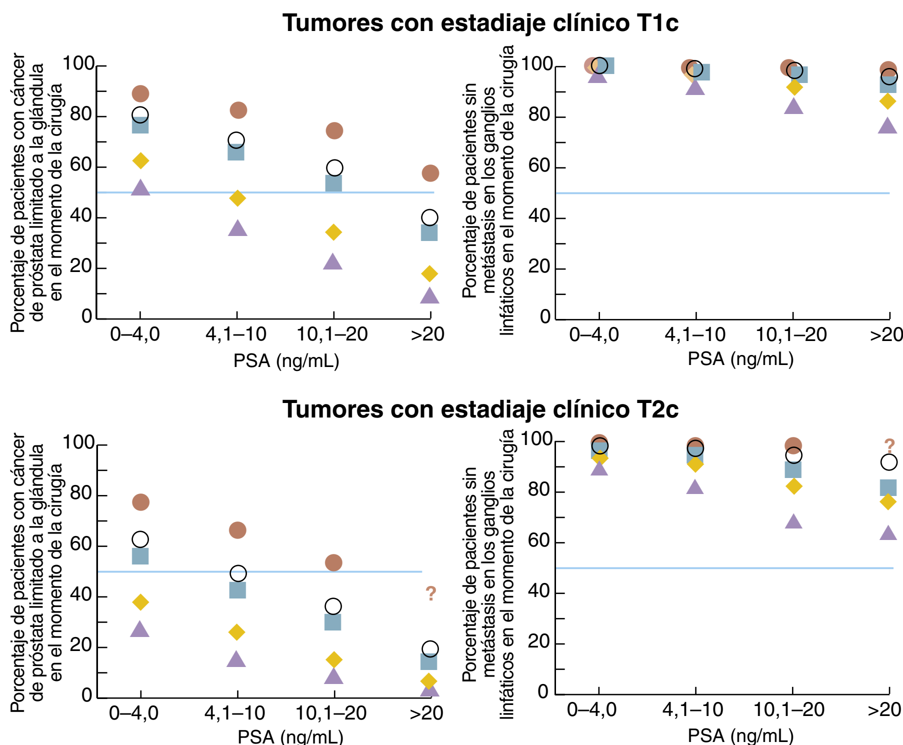
tumor. Pero si se inserta un pequeño emisor de ondas electromagnéticas en el recto del paciente (una "espiral endorrectal"), las imágenes obtenidas permiten, por lo común, establecer si el tumor rebasa los límites de la próstata. La espectroscopía de resonancia magnética mide la actividad metabólica del área reproducida y puede ayudar a diferenciar del tumoral el tejido normal. Pero ni con la ecografía ni con la resonancia se pueden detectar las extensiones microscópicas.

Recientemente se ha empezado a aplicar una estrategia estadística para determinar el estadio real del cáncer. Unas tablas recogen las probabilidades de que un paciente al que se ha diagnosticado un cáncer limitado a la próstata sea portador de una masa primaria más extensa o incluso padezca enfermedad metastásica.

Se han diseñado varios modelos predictivos. En el número de 14 de mayo de 1997 del *Journal of the American Medical Association*, apareció una tabla que consultan por igual médicos y pacientes. Se sistematiza en ella la información obtenida de un gran número de pacientes según el estadiaje clínico del tumor, índice de Gleason y nivel de antígeno prostático específico medidos antes de la cirugía. La tabla sistematiza los resultados obtenidos tras reconsideración del estadiaje posquirúrgico. Aunque compleja, la tabla sugiere que las posibilidades de que un tumor quede clasificado en un estadio menor al real y de que haya metástasis se incrementan a medida que crecen el tamaño del tumor, la concentración de antígeno y el índice de Gleason. Si se dispone de la información necesaria, puede predecirse mejor el verdadero estadio del paciente y prescribir el tratamiento pertinente.

Por ejemplo, la tabla informa de que el 80 por ciento de los pacientes con diagnóstico clínico de tumor pequeño aunque palpable (subestadio T2a), con valores bajos de antígeno (4 nanogramos por mililitro o menos) y el menor índice de Gleason (de 2 a 4) tienen en realidad una enfermedad confinada a la glándula. Más aún, no es probable que ninguno de estos pacientes presente signos de extensión al mismo grupo de ganglios linfáticos objeto de biopsia en el grupo de estudio. Para pacientes con las características descritas, la cirugía sería una opción viable con elevadas posibilidades de curación.

Predicción del verdadero estadio del tumor



FUENTE: Adaptado de estadísticas de Alan W. Partin y col. en Journal of the American Medical Association, *14 de mayo, 1997*

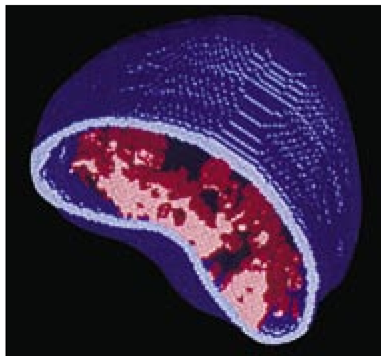
Clave
- ● Gleason 2-4
- ○ Gleason 5
- ■ Gleason 6
- ◆ Gleason 7
- ▲ Gleason 8-10
- ? No se dispone de datos

5. PROBABILIDAD de error a la hora de clasificar a un paciente en el momento del estadiaje clínico (previo al tratamiento). La inferimos mediante comparación de los resultados en sujetos investigados antes y después de la intervención quirúrgica. Los gráficos (*arriba*) muestran algunos de estos datos ordenados por estratos según el índice de Gleason medido (*figuras coloreadas*), un indicador de la agresividad del tumor. Se observa que, para pacientes con un diagnóstico clínico de enfermedad limitada a la próstata (*gráficos de la izquierda*), las posibilidades de que dicho diagnóstico sea correcto y de que el tumor no haya metastatizado en los ganglios linfáticos pélvicos (*gráficos de la derecha*), se reducen conforme aumentan el estadio clínico, los niveles de antígeno prostático específico y el índice de Gleason.

En cambio, es probable que sólo un 5 por ciento de los pacientes con un tumor en el mismo estadio clínico, pero con una concentración de antígeno superior a 20 y un índice de Gleason muy elevado (entre 8 y 10) presente enfermedad confinada a la próstata. Resulta incluso probable que en más de un 20 por ciento de los casos el tumor afecte a los ganglios linfáticos. La cirugía no remediaría a la mayoría de estos pacientes y habría que mirar otros tratamientos, verbigracia, una combinación de radioterapia local y terapia hormonal sistémica.

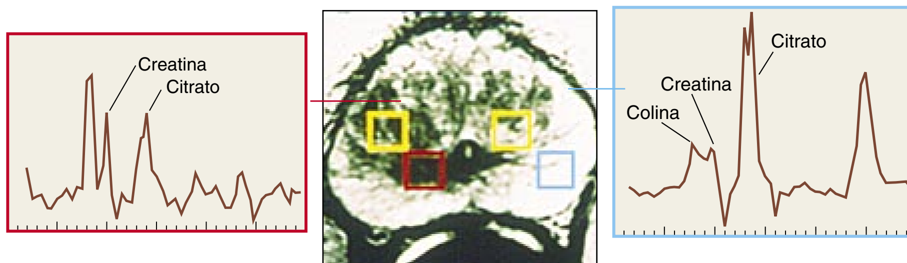
Otras soluciones que se han propuesto para determinar el verdadero estadio del tumor descansan sobre los signos de agresividad; pueden éstos orientarnos acerca de la tasa de crecimiento y el potencial metastásico del cáncer. Con tales herramientas podría identificarse, antes del tratamiento, a los pacientes que precisan una terapia urgente, sistémica quizá. También podrían servir de guía para decidir no tratar algunos tumores que técnicamente se podrían curar. Un cáncer de crecimiento muy lento no es probable que llegue a dar síntomas, ni que resulte letal en el plazo de la vida de un hombre. El estudio de la agresividad del tumor ayuda también a comprobar si los tratamientos sistémicos de seguimiento son recomendables en pacientes que ya han sufrido una intervención quirúrgica o se han sometido a radioterapia.

Volviendo a la estadística, se han revisado las tasas de pervivencia a los 15 años de más de 750 pacientes con cáncer aparentemente limitado a





6. LAS NUEVAS TECNICAS DE FORMACION DE IMAGENES facilitan la acotación de la extensión real del tumor antes de acometer el tratamiento. Una técnica que obtiene información adicional de las señales ecográficas genera una imagen tridimensional (*arriba a la izquierda*) que diferencia del tejido canceroso (*rojo*) el normal. La adición de una espiral endorrectal en el momento de la resonancia magnética permite también delinear el tumor (*abajo a la izquierda, la línea roja es un añadido*). La espectroscopía de resonancia magnética añade una tercera dimensión al resultado anterior (*abajo*). El estudio de las diferencias en la actividad metabólica de una glándula reproducida por imagen permite distinguir entre tejido canceroso (*recuadro rojo*) y tejido normal (*azul*). Los recuadros amarillos indican anomalías de índole no cancerosa.



Algunos enfoques experimentales proyectados para predecir el comportamiento del tumor recurren a herramientas moleculares. Se buscan alteraciones genéticas o cambios en la estructura o concentración de ciertas proteínas que sean peculiares del cáncer de próstata metastásico, más que del localizado o del tejido normal. La observación de estas características en una biopsia nos está diciendo que el cáncer puede tener un crecimiento rápido y ser proclive a metastatizar.

En un ensayo experimental se han detectado copias mutadas de un gen, el *p53*, que en su condición normal constituye un supresor tumoral. Las versiones alteradas del gen aparecen en muchos tumores malignos. Son raras en los tumores primarios de próstata, pero a veces aparecen en focos metastásicos. Por ello, el descubrimiento de formas aberrantes del gen *p53* en muestras de biopsia de un tumor primario obtenidas por exéresis de la glándula reduce notablemente las probabilidades de que el cáncer sea indolente, independientemente de su tamaño microscópico o de su estado de diferenciación. En esa inquisición de indicadores de agresividad se exploran también otros cambios moleculares, así el aumento de los niveles de las proteínas Bcl-2 o Bcl-6 y la presencia de telomerasa. Parece que estas tres moléculas ayudan a las células cancerosas a sobrevivir más de lo que sería normal.

El estudio de moléculas relacionadas con el cáncer está generando nuevas ideas sobre cómo detectar metástasis. Muy prometedores parecen los "detectores" moleculares (suelen ser anticuerpos marcados radiactivamente) que circulan por el cuerpo en busca de células prostáticas en tejidos no prostáticos y las dejan etiquetadas cuando las descubren. Las células prostáticas normales no pueden sobrevivir alejadas de su medio natural. La presencia de células prostáticas lejos de la glándula alerta de su naturaleza cancerosa y de su potencial metástasis en otros lugares. Ya se está utilizando una prueba basada en anticuerpos capaces de reconocer una proteína llamada antígeno de membrana específico de la próstata y continúa la investigación de otros.

Al igual que ocurre con el diagnóstico y el estadiaje, también en el tratamiento se están produciendo cambios. En particular, ciertas aplicaciones más intensas de radioterapia y terapia hormonal van mejorando las perspectivas de supervivencia de muchos pacientes.

La radioterapia clásica se basa en la radiación externa generada por un acelerador lineal que, al girar alrededor del paciente, proyecta intensos haces de rayos X o rayos gamma sobre la próstata, desde distintos ángulos. La rotación tiene por objeto limitar la cantidad de radiación que recibe el tejido sano en la trayectoria del haz, al tiempo que el tumor sí experimenta una dosis alta. Pese a todo, el tejido próximo a la próstata no se libra de recibir dosis potencialmente lesivas.

En un estudio reciente, con cinco años de seguimiento, el método re-

la glándula, mediante estratificación del índice de Gleason en el momento del diagnóstico. Los hallazgos, publicados por el grupo de Peter C. Albertsen, del hospital clínico de la Universidad de Connecticut, en el número del 16 de septiembre de 1998 del *Journal of The American Medical Association*, muestran que los hombres con un índice de 2 a 4 tienen un riesgo mínimo de morir de cáncer en un plazo de quince años (4 a 7 por ciento). En cambio, los hombres con un índice de 8 a 10 tienen un riesgo mucho mayor (60 a 87 por ciento), aunque se les diagnostique a la edad tardía de 74 años.

Tales resultados indican que existe una probabilidad razonable de que el seguimiento sea un tratamiento suficiente para hombres con un índice de Gleason muy bajo y enfermedad aparentemente limitada a la glándula. La misma actitud resultaría quizá peligrosa para los varones del extremo opuesto de la escala, con índices máximos. Los pacientes con valores intermedios siguen planteando un problema. Los que tienen un índice de cinco tienen un riesgo del 6 al 11 por ciento de morir de cáncer en un plazo de quince años si no reciben tratamiento. El riesgo aumenta con índices más altos. Así, un índice de seis se asocia a un riesgo del 18 al 30 por ciento y uno de siete a un riesgo del 42 al 70 por ciento.

medó la eficacia de la prostatectomía a la hora de curar tumores pequeños limitados a la glándula. Ahora bien, si la masa tumoral en la próstata tiene ya cierta entidad, la dosis habitual de radioterapia puede ser insuficiente para eliminar todas las células tumorales y las dosis elevadas necesarias, demasiado tóxicas para las estructuras adyacentes a la próstata.

Una técnica bastante nueva, la radioterapia conformal tridimensional (RTC 3-D), evita en parte estos inconvenientes. Permite la administración de dosis nunca vistas en tumores confinados a la glándula sin aumentar el riesgo de lesión de los tejidos circundantes. Algunos hospitales aplican ya esa técnica. En primera instancia los radiólogos obtienen cortes transversales de la próstata mediante tomografía (TAC). Luego, un computador combina la información en una imagen tridimensional, que es tal como el acelerador "verá" la glándula en su rotación. El computador da forma y rectifica el haz para que se corresponda, en todo momento, con las dimensiones de la glándula. Se consigue con ello que la cantidad de radiación que cae fuera de la próstata sea mínima.

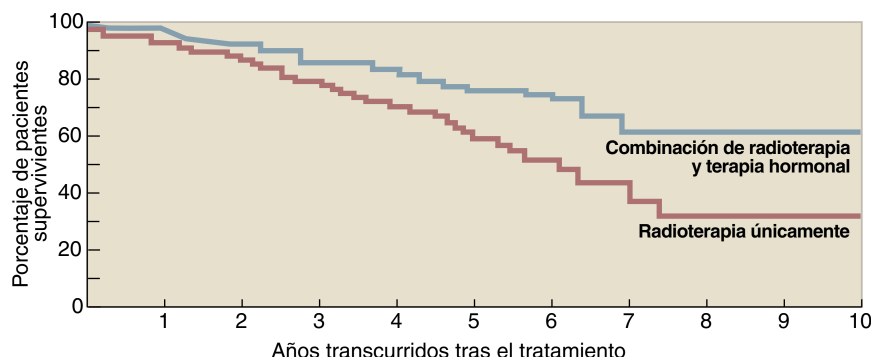
Si bien aún no se ha demostrado que la radioterapia conformal tridimensional incremente la tasa de curaciones, parece prometedora. Y parece también limitar los efectos secundarios. Habrá que reunir pruebas de su mayor eficacia antes de que se generalice esta técnica, más cara que la radioterapia habitual.

Muchos varones prefieren una forma de radioterapia harto distinta: la braquiterapia. El cirujano introduce microsferas ("pellets") del tamaño de una grano de arroz dentro de la próstata, desde donde emiten su radiación. El procedimiento resulta atractivo para muchos pacientes porque el implante, sencillo, requiere mínima hospitalización (uno o dos días) y no deja cicatriz quirúrgica. Si el tumor trasciende la próstata, se puede combinar la braquiterapia con la radioterapia tradicional para irradiar los límites externos de la masa.

Cuando hace décadas se presentó la braquiterapia, parecía un método sugestivo. Pero, considerados en perspectiva, los resultados cosechados han sido decepcionantes. Las esferas debían colocarse sin la ayuda de las técnicas de formación de imágenes y algunas partes de la próstata terminaban sin semillas radiactivas o con muy pocas. Hoy en día, muchos cirujanos se sirven de una plantilla instalada entre el escroto y el recto. Mediante un monitor de ecografía se aseguran de que los implantes queden repartidos de forma homogénea por la glándula. La eficacia del procedimiento no es menor que la de la radioterapia externa o la intervención quirúrgica en sujetos con un tumor de estadio bajo (T1 o T2) relativamente poco agresivo (con un índice de Gleason de 6 o menor).

Algunos hospitales recurren a un método simple, la criocirugía, en cuyo procedimiento se congela la glándula con sondas portadoras de nitrógeno líquido o gas argón. La criocirugía comporta efectos secundarios, en particular la incontinencia. Se ignora, asimismo, su potencia erradicadora del tumor. No podemos por tanto recomendarla como un tratamiento ideal para la mayoría de los hombres, aunque quizás interese si la radioterapia se ha comprobado incapaz de controlar el cáncer.

Comparación de tratamientos



FUENTE: Michel Bolla y col. en New England Journal of Medicine, *31 de julio, 1997*

7. EN EL TRATAMIENTO COMBINADO se complementa la radioterapia con prescripción hormonal. Se ensayó en una serie de 415 pacientes, la mayoría de ellos con cáncer avanzado (T3 o T4) para averiguar si prolongaba la pervivencia más que la radioterapia. La terapia hormonal se administró para matar células cancerosas residuales que hubieran sobrevivido a la radiación o se hubieran diseminado inadvertidamente hacia tejidos distantes, mediante el bloqueo de la producción o la acción de la testosterona, una hormona que estimula el crecimiento tumoral.

Efectos del tratamiento local

	Porcentaje de muertes debidas al tratamiento	Porcentaje de casos de impotencia secundaria	Porcentaje de casos de incontinencia (moderada a severa)
Radiación	<0,1	30–70	1–2
Braquiterapia (implante de semillas)	<0,1	30–50	2
Prostatectomía	0,6	30–70	2–15
Criocirugía	0,1	30–50	35

8. LAS TASAS de algunos efectos secundarios se han calculado para hombres con tumor local que recibieron tratamiento quirúrgico o radioterapia. Los pacientes con mejor pronóstico son los más jóvenes, con un tumor de estadio bajo y sometidos a tratamiento en centros con mayor dominio de la técnica utilizada. La terapia hormonal basada en fármacos que se pueden administrar junto con la radioterapia o la cirugía en hombres con cáncer local comporta también efectos secundarios, que suelen revertir cuando se dejan de tomar los medicamentos.

Nos han dejado impresionados descubrimientos recientes que avalan el valor de la terapia hormonal como complemento de los tratamientos "definitivos" clásicos (entendemos por tales a los que persiguen la curación). De acuerdo con los primeros informes, la terapia combinada acostumbra ser más eficaz que la terapia simple. Llámase terapia hormonal neoadyuvante a la administración del tratamiento hormonal antes de la cirugía o la radioterapia. Administrada conjuntamente con los otros tratamientos o después de ellos, se la denomina terapia hormonal adyuvante.

El fundamento del tratamiento combinado no encierra misterio alguno. Se aplica la terapia neoadyuvante para reducir el tamaño de tumores grandes. De ese modo, la radiación o la cirugía pueden combatir la masa restante con mayor facilidad. Considérese, por ejemplo, el caso de la braquiterapia. El implante de las semillas en tumores voluminosos es una tarea ardua. La reducción del tumor antes de la siembra facilita el procedimiento y puede incrementar las posibilidades de éxito, amén de reducir los efectos colaterales. La terapia adyuvante se propone eliminar las células prostáticas tumorales que hayan resistido el tratamiento inicial y matar también las células que hubieran emigrado y pudieran suponer una amenaza metastásica. Según los datos recabados de la investigación animal, la terapia hormonal administrada antes de la radiación o conjuntamente con ella incrementa la sensibilidad del tumor a la radiación.

La terapia hormonal consiste, por lo común, en la combinación de dos clases de fármacos, a saber, superagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)y antiandrógenos. La GnRH, liberada por el cerebro, estimula en los testículos la secreción de testosterona, importante hormona masculina que a su vez estimula el crecimiento de los tumores prostáticos. Los superagonistas de la GnRH incrementan inicialmente la secreción de testosterona, pero, al cabo de unas semanas, inhiben la producción de la hormona y reducen los tumores prostáticos. Los antiandrógenos, por su parte, bloquean la estimulación del crecimiento de las células tumorales que media la testosterona. También existen métodos que bloquean de forma permanente la producción de testosterona, como la orquiectomía bilateral, la extirpación quirúrgica de los testículos.

Los resultados más espectaculares se han observado en ensayos clínicos de terapia hormonal combinada con radiación. En un estudio europeo de 415 pacientes, los que recibieron tres años de terapia adyuvante más radioterapia sobrevivieron más años que los que sólo recibieron radiación. Las estimaciones prevén que el 79 por ciento de los primeros seguiría vivo a los cinco años del tratamiento, por 62 por ciento de los segundos. El estudio no incluyó un grupo que únicamente recibiera terapia hormonal, por lo que no podemos saber si el tratamiento combinado es superior a un tratamiento basado sólo en terapia hormonal.

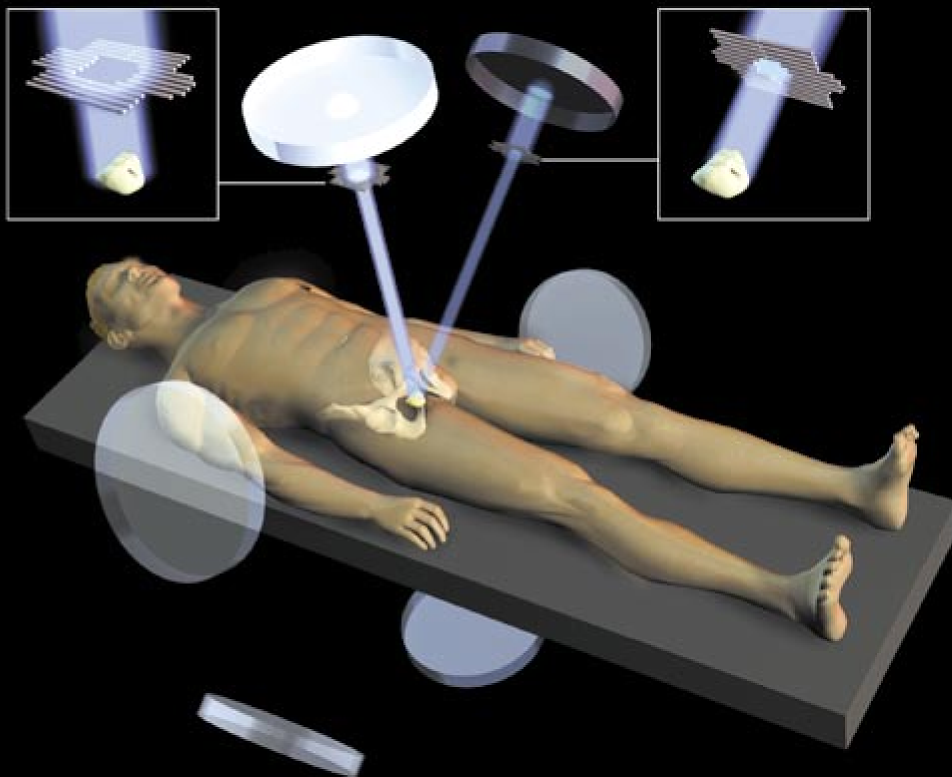
Aún no han concluido las investigaciones a largo plazo de la terapia neoadyuvante, pero ya se reconocen los beneficios que reporta. En el Centro Sloan-Kettering de Investigaciones Oncológicas, uno de los autores (Fair) estudió con sus colaboradores la posibilidad de que este tratamiento sirviera para garantizar que los tu-

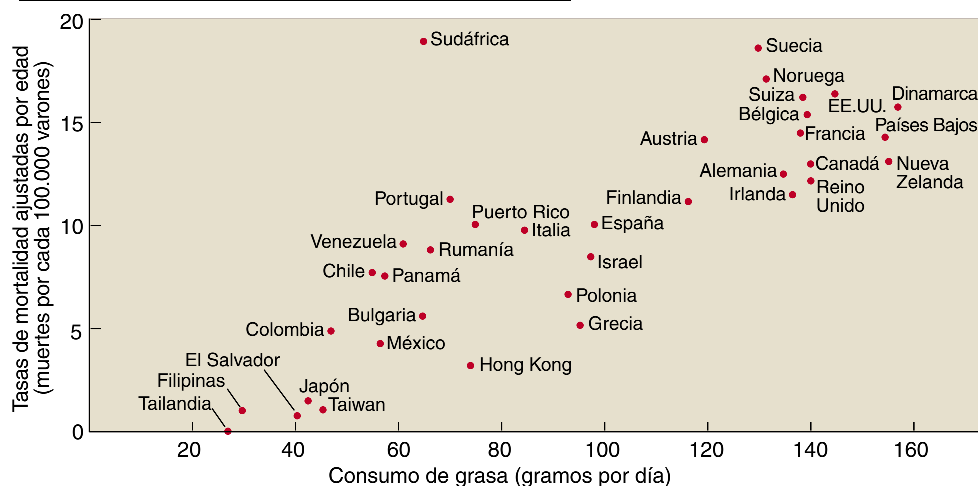
Avances en radioterapia

La radioterapia conformal tridimensional permite que el médico administre dosis más elevadas de radiación sin provocar, a la par, un daño mayor al tejido adyacente. Como en radioterapia, utiliza un acelerador lineal que rota alrededor del paciente y dirige un haz de rayos X o de rayos gamma hacia la próstata. La técnica conformal añade una característica importante.

Antes de comenzar el tratamiento, se obtienen imágenes digitales de la próstata y se combinan en un modelo virtual de tres dimensiones, según el cual el acelerador "verá" la glándula. Luego, el acelerador da forma al haz para que adquiera la misma silueta que el objetivo (*recuadros*). Así se consigue reducir la dosis de radiación que reciben la vejiga, el recto y otras estructuras que cabe preservar.

—M.B.G. y W.R.F.





FUENTE: K. K. Carroll y H. T. Khor en Progress in Biochemical Pharmacology, *vol. 10, 1975*

9. LA MORTALIDAD por cáncer de próstata tiende a ser máxima en los países consumidores de grasas. Esa correlación, descubierta en 1975, sugiere que el consumo de grasas puede estimular el crecimiento tumoral y que una dieta baja en grasas podría limitarlo.

mores que se creían limitados a la glándula lo estuvieran de verdad en el momento de la prostatectomía. A tenor de sus trabajos, tres meses de terapia neoadyuvante aumentaban la proporción de enfermedad localizada en el momento de la cirugía y reducían considerablemente la presencia de células tumorales peligrosas en los márgenes del tejido extirpado. Queda por determinar si el control del tumor conseguido se traducirá en una menor incidencia de recidivas locales o de metástasis y, por ende, en un aumento de la supervivencia.

En otros estudios sobre la combinación de terapia neoadyuvante y cirugía no se ha observado ninguna prolongación de la esperanza de vida, si bien el seguimiento de los pacientes pecó de brevedad. Para remediarlo, hay en preparación ensayos clínicos que prevén una mayor duración de la terapia neoadyuvante y del período de seguimiento.

Resulta innecesario reconocer que se ha de avanzar en la investigación. Acometer, por ejemplo, comparaciones exhaustivas entre formas de tratamiento combinado y formas de tratamiento simple, ya sea cirugía o radiación. Ello no empece para que los datos ya disponibles convenzan a numerosos médicos de que la terapia combinada merece que se pruebe en muchos pacientes.

La terapia hormonal podría también hallar otras aplicaciones. Recuérdese la posibilidad de que el tumor de alto grado NPI sea un precursor del cáncer. Pues bien, la terapia hormonal neoadyuvante administrada antes de la cirugía elimina o reduce la neoplasia en muchos pacientes. Este descubrimiento aumenta las posibilidades de que el tratamiento hormonal favorezca la prevención del cáncer en algunos casos, aunque se desconoce si una reducción de las neoplasias se traduce en una reducción del cáncer.

No tenemos noticias nuevas que ofrecer a quienes experimentan metástasis. La terapia hormonal prolonga la vida, pero los tumores terminan por hacer frente al tratamiento. De ahí que se busquen las bases moleculares de dicha resistencia y así poder desarrollar fármacos más contundentes.

La ciencia se afana por sortear un grave inconveniente de la terapia hormonal en pacientes con enfermedad metastásica. Según se dijo antes, los superagonistas GnRH prescritos en terapia hormonal estimulan de entrada la producción de testosterona antes de bloquearla. En esta fase temprana, el tratamiento estimula el crecimiento del cáncer y puede provocar una exacerbación de los síntomas. Uno de los autores (Garnick) ha desarrollado con su equipo de Praecis Pharmaceuticals y en colaboración con otras compañías un agente que bloquea directamente la acción de la GnRH. Se trata de un antagonista, Abarelix de nombre, que se encuentra en las últimas fases de la experimentación en humanos.

La investigación apunta a la mejora de las herramientas actuales de detección y tratamiento del cáncer de próstata. También abarca el desarrollo de nuevos tipos de tratamiento. La mayoría de estos tratamientos tendrán un efecto sistémico y evitarán que las células cancerosas que hayan resistido a los ataques de primera línea establezcan metástasis. Si pudieran prevenirse las metástasis, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata caerían en picado.

Una de las ideas en estudio precisa escaso refinamiento técnico. Nos referimos a los factores nutricionales, en concreto la adopción de dietas con bajo contenido en grasas. También podría resultar factible prevenir el desarrollo de tumores primarios sintomáticos.

Se han comparado los hábitos nutricionales de poblaciones con tasas elevadas y bajas de cáncer de próstata. Los estudios epidemiológicos indican que una dieta rica en grasas, y en particular con un alto consumo de carne roja, favorece el crecimiento de los tumores prostáticos. El consumo elevado de grasas, asociado ya al cáncer de mama y al de colon, ejerce un efecto determinante en el de próstata.

La comparación por países de la tasa de muerte por cáncer de próstata y el consumo de grasa medio por persona ofrece interesantes descubrimientos. En Estados Unidos y en Europa vive la población que consume más grasa y presenta las tasas de mortalidad por cáncer de próstata más altas. Inversamente, los hombres de países bañados por el Pacífico con un consumo mínimo de grasa tienen tasas de muerte por cáncer de próstata mucho más bajas.

Los experimentos de laboratorio aportan pruebas más convincentes si cabe de la relación entre consumo de grasas y cáncer de próstata. Fair y colaboradores, del Centro Sloan-Kettering de Investigaciones Oncológicas, han trasplantado tumores humanos a ratones. Tras separarlos por grupos, alimentaron a los roedores con cantidades de grasa diferentes. Los tumores con un crecimiento más rápido se observaron en los grupos que consumían mayor cantidad de grasa.

Otro componente de la dieta que parece modular el desarrollo del cáncer de próstata, mediante inhibición de su crecimiento, es la proteína de

la soja. Es un alimento común en Japón. La soja reduce la concentración de la testosterona en sangre e inhibe una enzima que convierte a la testosterona en su forma más potente dentro de las células prostáticas. Algunas pruebas indican que los productos derivados del tomate, la vitamina E y el selenio también pueden inhibir el crecimiento tumoral. No acaba ahí la investigación sobre componentes de la alimentación que promueven el cáncer de próstata o previenen su desarrollo. Se necesitan más estudios en humanos sobre la utilidad de las manipulaciones dietéticas y de los suplementos nutricionales en hombres con alto riesgo de padecer un cáncer de próstata o de una recidiva.

Reviste particular interés la conclusión obtenida en la investigación animal, según la cual los componentes de la dieta aceleran o frenan la tendencia de un cáncer microscópico a convertirse en masa peligrosa, pero no intervienen en el proceso desencadenante de la tumoración celular primaria. Ello explicaría por qué la incidencia de cáncer microscópico —reflejada por las autopsias de personas que mueren por causas distintas del cáncer de próstata— es la misma en todo el mundo, mientras que la incidencia de cáncer palpable —los que han crecido— varía de un sitio a otro.

El conocimiento actual sobre el desarrollo del cáncer de próstata y el progresivo aumento de su agresividad ha generado estimulantes ideas sobre tratamientos sistémicos, conceptos que se hallan todavía en una fase muy temprana de exploración.

Entre los potenciales marcadores de virulencia se abordan genes y proteínas que parecen participar en la progresión del tumor. Podrían, en justa coherencia, convertirse en objeto de tratamiento. A este respecto, y en pacientes cuyos tumores se asocian con elevados niveles de Bcl-2, se está sometiendo a prueba fármacos que bloquean la acción de esta proteína. De forma parecida, se pretende identificar los agentes que puedan detener la acción estimulante de las grasas sobre las rutas moleculares que facilitan el crecimiento tumoral.

En los últimos años, ha quedado de manifiesto que muy pocos cánceres, si alguno, adquieren unas proporciones relevantes si no emergen nuevos vasos sanguíneos. Por eso se investiga la aplicación de fármacos que bloqueen la formación de vasos sanguíneos en diversos tipos de cáncer, entre ellos el de próstata.

Los expertos tardarán aún varios años en perfeccionar la terapia génica, lo que no obsta para que sea otra opción a considerar. La integración de genes que estimularan la producción de tóxicos celulares sería una técnica del máximo interés. Si pudieran activarse tales genes sólo en células prostáticas, aumentaría la concentración de la toxina en la próstata y en las metástasis sin tener por qué dañar otros tipos de células en las que no ejercería efecto alguno.

Se encuentra en mantillas la investigación en vacunas que insten la eliminación inmunitaria de células prostáticas cancerosas, dejando indemnes las células no prostáticas. Una perspectiva, por lo demás, fascinante. El sistema inmunitario está capacitado para atacar a las células cancerosas, pero fracasa a menudo en el reconocimiento de las mismas. En principio, las vacunas se administrarían para prevenir el cáncer de próstata en hombres de riesgo y salir al paso de las recurrencias en los que ya han recibido tratamiento.

Pasarán años antes de que podamos evaluar la eficacia de estas formas de tratamiento. Mientras ese momento llega, se insistirá en mejorar la detección, el estadiaje, el tratamiento. Conscientes de los enormes desafíos que nos plantea el cáncer de próstata, el ritmo de la investigación nos mueve, sin embargo, a mirar el futuro con esperanza.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

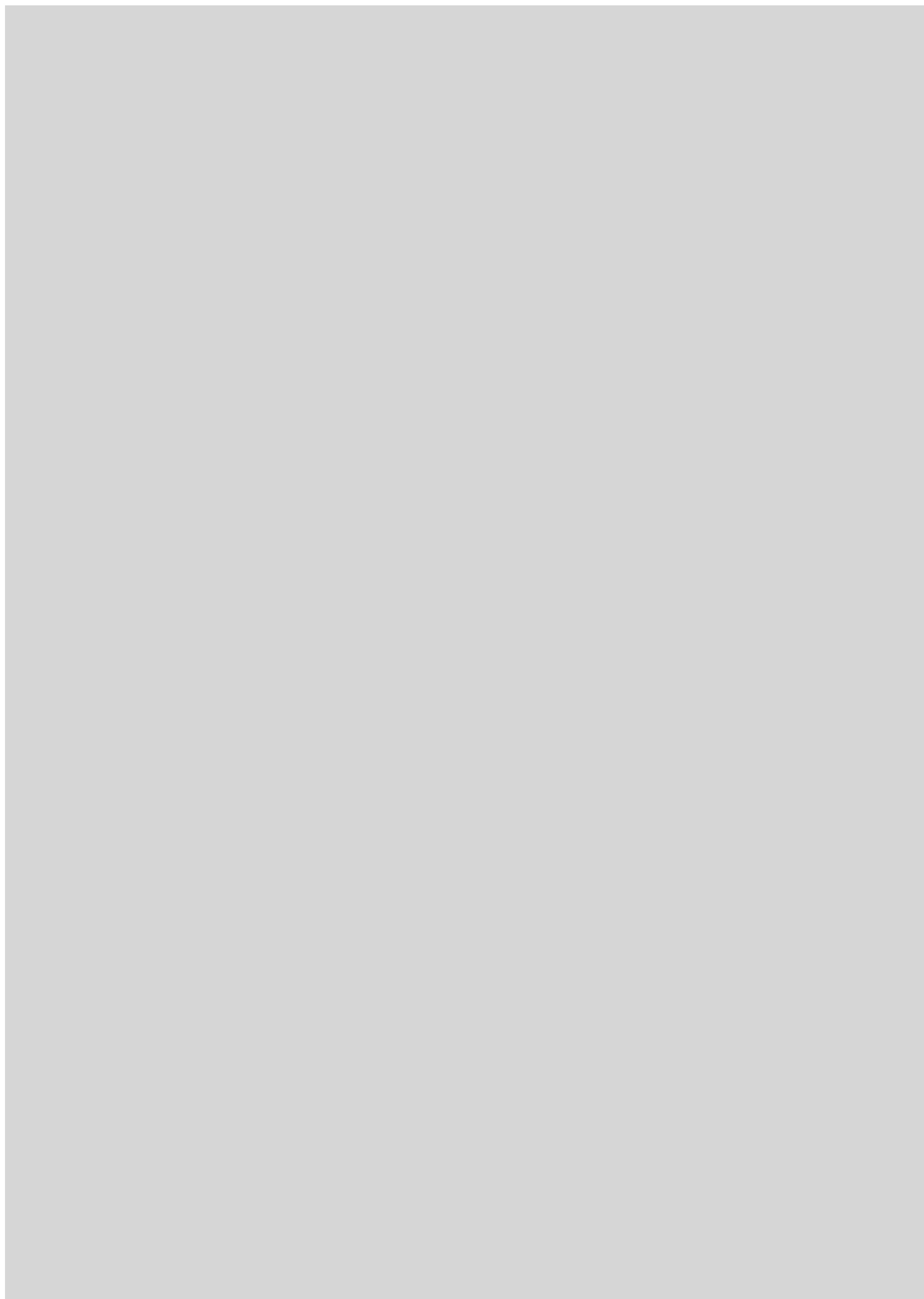
CÁNCER DE PRÓSTATA. Marc B. Garnick en *Investigación y Ciencia*, n.º 213, págs. 46-53; junio 1994.

THE PATIENT'S GUIDE TO PROSTATE CANCER. Marc B. Garnick. Plume/ Penguin Books USA, 1996.

PROSTATE CANCER: EMERGING CONCEPTS, Parts I and II. Marc B. Garnick y William R. Fair en *Annals of Internal Medicine*, vol. 125, n.º 2, pág. 118-125; 15 de julio, 1996, y vol. 125, n.º 3, pág. 205-212; 1 de agosto, 1996.

CANCER OF THE PROSTATE: A NUTRITIONAL DISEASE? William R. Fair, Neil E. Fleshner y Warren Heston en *Urology*, vol. 50, n.º 6, páginas 840-848; diciembre, 1997.

PROSTATE DISORDERS 1997. Simeon Margolis y H. Ballentine Carter en *Johns Hopkins White Papers on Prostate Disorders*. Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, 1997.



Evolución de los cúmulos

J. Patrick Henry, Ulrich G. Briel y Hans Böhringer

El "hurón real" de los cometas husmeaba su presa. Era la noche del 15 de abril de 1779. Charles Messier contemplaba, desde su observatorio de París, la lenta trayectoria del cometa de 1779 entre las constelaciones de Virgo y Coma Berenice en su travesía por el sistema solar. Le dio ese apodo Luis XV por su inigualable habilidad para detectar cometas. Pero aquella noche Messier habría de entrar en la historia de la astronomía por una razón muy diferente. Se detuvo ante tres zonas difusas que semejaban cometas; inmóviles de una noche a otra, terminó por añadirlas a su "lista de impostores". No quería que nada le distrajera de su trabajo, la búsqueda de cometas. Andando el tiempo, comentaría que había una pequeña región limítrofe entre Virgo y Coma con trece de las 109 zonas estacionarias que, junto con Pierre Mechain, identificaría más tarde: los objetos Messier, harto conocidos ahora por aficionados y profesionales.

Según acontece a menudo en astronomía, Messier se encontró algo muy distinto de lo que andaba buscando. Descubrió el primer ejemplar de un tipo de objeto, el de mayor masa que la gravedad mantenga unido: el cúmulo de galaxias. Los cúmulos constan de galaxias, a la manera en que éstas se componen de estrellas. En el organigrama cósmico ocupan el segundo escalón, debajo mismo del propio universo. Comparada la masa de un cúmulo con la de un hombre, es mucho mayor que la de éste con respecto a la de una partícula subatómica.

Observar los cúmulos es lo más parecido a lo que sería ver el universo desde fuera. Porque alberga estrellas y galaxias de todos los tipos y edades, el cúmulo ofrece una muestra media del material cósmico, incluida la materia oscura que gobierna los movimientos de los objetos celestes. Y debido a que el cúmulo es el resultado de una gravedad que actúa a escalas inmensas, la estructura y evolución de ese objeto inmenso están vinculadas a la estructura y evolución del propio universo. Dicho de otro modo, el estudio de los cúmulos nos ayuda a encontrar la respuesta de tres cuestiones básicas de la cosmología:

galácticos

Los objetos de mayor masa del universo son cúmulos de galaxias y gas. Se han ido congregando con parsimonia a lo largo de miles de millones de años. Pero ese proceso podría estar llegando a su fin

1. DOS GALAXIAS BRILLANTES del cúmulo de Coma: una elíptica (*arriba a la izquierda*) y espiral la otra (*arriba a la derecha*); se trata de una imagen compuesta, tomada por el telescopio espacial Hubble en 1994. El cúmulo de Coma, situado a unos 300 millones de años luz de distancia, fue uno de los primeros que los astrónomos identificaron. Gran parte de las manchas de la imagen son galaxias situadas a distancias aún mayores.

composición, organización y destino final del universo.

Transcurridos pocos años desde las observaciones de Messier, William Herschel y su hermana Caroline fijaron su mirada en los objetos Messier desde su jardín en Inglaterra. Intrigados, decidieron buscar otros objetos similares. Con telescopios más potentes que los de su predecesor francés, encontraron más de dos mil puntos difusos, de los cuales una cifra superior a 300 se situaban en el cúmulo de Virgo. William y su hijo John se percataron de la desigual distribución celeste de estos objetos (galaxias, según sabemos hoy). ¿En virtud de qué adquirían las pautas de organización observadas?

Una segunda pregunta se planteó a mediados de los años treinta, ya en el siglo XX. Fritz Zwicky y Sinclair Smith midieron las velocidades de galaxias de los cúmulos de Virgo y de Coma, este último algo más distante. Así como los planetas giran alrededor del centro de masas del sistema solar, las galaxias lo hacen alrededor del centro de masas de su cúmulo. Pero giraban éstas a tal velocidad, que su masa global no proporcionaba gravedad suficiente para mantenerlas juntas. La masa de los cúmulos debía poco menos que centuplicar la de las galaxias visibles; si no, las galaxias se hubieran desprendido de los cúmulos hace ya mucho. La solución, inevitable, fue conceder que los cúmulos están formados en su mayor parte por materia "oscura", invisible. Pero, ¿de qué materia se trataba exactamente?

Estos dos misterios —la distribución irregular de las galaxias en el firmamento y la naturaleza desconocida de la materia oscura— siguen confundiendo a los astrónomos. El primero desconcertó aún más tras el descubrimiento, a mediados de los sesenta, de la radiación del fondo de microondas. Esta radiación, que viene a ser una instantánea del universo tras la gran explosión (Big Bang) y antes de la formación de estrellas y galaxias, es prácticamente uniforme. Las pequeñas irregularidades que se detectan en ella fueron creciendo no se sabe cómo hasta crear las estructuras que se conocen hoy día. Pero el proceso de evolución sigue sin estar claro. Algo más se ha progresado en el conocimiento de la materia oscura desde las observaciones de Zwicky. Lo que no impide que ignoremos de qué está exactamente formada la mayor parte del universo.

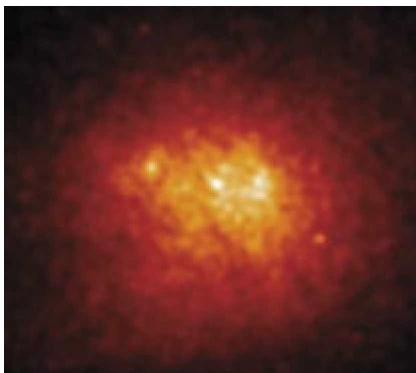
Recogido el reto de esos misterios, los descubrimientos sobre cúmulos han acelerado el paso en los últimos 40 años. Se conocen más de 10.000 objetos de este tipo. George Abell confeccionó el primer catálogo a principios de los años cincuenta, basándose en las fotografías del cielo del hemisferio norte tomadas en el Observatorio de Monte Palomar, en California. Hacia 1970 los astrónomos estaban convencidos de que se conocían las propiedades básicas de los cúmulos: conjuntos de galaxias que se movían a gran velocidad y mantenidas asociadas por ingentes cantidades de materia oscura. Eran, pues, objetos estables e inmutables.

Pero en ese decenio las cosas iban a cambiar. Un nuevo satélite, el *Uhuru*, que en swahili significa "libertad" y al que llamaron así en honor a su lanzamiento desde Kenya, empezó a observar un tipo de radiación que hasta ese momento había permanecido inaccesible para los astrónomos: los rayos X. Edwin M. Kellogg, Herbert Gursky y sus colaboradores apuntaron el satélite hacia los cúmulos de Virgo y Coma. Encontraron que contienen no sólo galaxias, sino también enormes cantidades de gas que ocupan el espacio intergaláctico. El gas, demasiado tenue para observarse en luz visible, adquiere una temperatura tal —más de 25 millones de grados— que produce rayos X.

En pocas palabras, se había dado con una pequeña parte de la materia oscura, un 20 por ciento de ella en masa. Aunque el gas no basta para resolver el misterio de la materia oscura, su masa es superior a la de todas las galaxias en su conjunto. La denominación "cúmulos de galaxias" resulta un tanto imprecisa; en esas bolas de gas, las galaxias se distribuyen como pepitas en sandía.

Desde los primeros años setenta, la emisión en rayos X ha estado sometida a la atenta mirada de otros satélites, como el Observatorio Ein-





2. EL CUMULO DE COMA difiere según se le observe en luz visible (*izquierda*) o en rayos X (*derecha*). En la primera se muestra formando una reunión de galaxias; en la segunda se transforma en una enorme bola de gas caliente de unos cinco millones de años luz de diámetro.

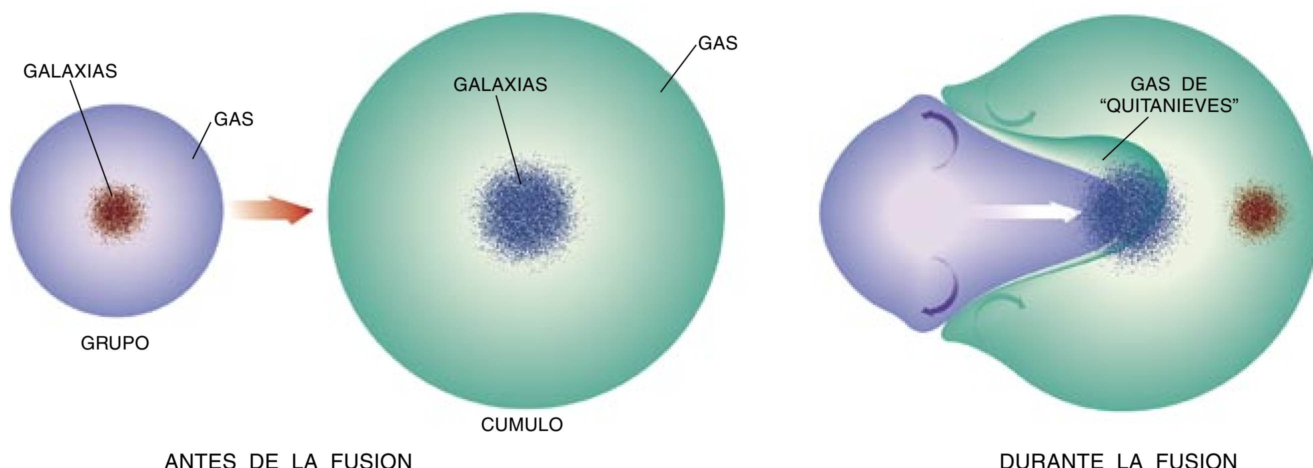
stein de Rayos X, el satélite ROSAT y el ASCA (Satélite Avanzado para Cosmología y Astrofísica). Nuestra propia investigación utiliza datos aportados principalmente por el ROSAT, el primer telescopio de rayos X que registró imágenes de todo el firmamento; está bien equipado para realizar observaciones de objetos difusos de gran tamaño, como los cúmulos, de los cuales toma en la actualidad imágenes detalladas. Con esta nueva técnica los astrónomos han ampliado los descubrimientos de Messier, Zwicky y otros.

Al observarlo en rayos X, el cúmulo de Coma presenta una configuración en su mayor parte regular, con unas pocas concentraciones, que parecen ser grupos de galaxias, es decir, cúmulos en miniatura. Una, situada en el sudoeste, se va internando en el cuerpo principal del cúmulo, donde residen otras similares. En comparación, Virgo parece amorfo. Presenta regiones con niveles superiores de emisión de rayos X, pero estos puntos brillantes proceden de algunas de las galaxias de Messier, no de las concentraciones de gas. Sólo la región nuclear de la zona norte de Virgo muestra una estructura simétrica.

Estas imágenes en rayos X han llevado a concluir que los cúmulos se forman a partir de la fusión de grupos. Las aglomeraciones existentes en el cuerpo principal del cúmulo de Coma representan, así se cree, grupos aunque absorbidos no del todo asimilados. Diríase que Virgo atraviesa una fase de formación aún más temprana, pues continúa atrayendo materia circundante; al paso que va, dentro de algunos miles de millones de años se parecerá mucho a Coma. Esta visión dinámica de cúmulos que devoran y digieren la materia que les rodea contradice la concepción estática de años atrás.

En los años ochenta se obtuvieron las primeras imágenes en rayos X de buena calidad. Desde entonces se ha querido medir la variación de la temperatura del gas a lo largo de los cúmulos, una tarea harto más difícil que la toma de imágenes. Se requiere un análisis del espectro de rayos X de cada uno de los puntos del cúmulo. Hasta 1994 no se logró el primer mapa de temperaturas.

Los mapas han demostrado que la formación de cúmulos es un proceso violento. Las imágenes del cúmulo Abell 2256 revelan que la emisión en rayos X tiene dos picos, no uno solo. El pico oeste está ligeramente achatado, indicio de que un grupo se ha adentrado en el cúmulo principal y ha apartado material como lo haría una máquina quitanieves. Un mapa de temperaturas respalda esta interpretación. La temperatura del pico oeste, baja en comparación, es la característica del gas presente en los grupos de galaxias. Por ser menores los grupos que los cúmulos, las fuerzas gravitatorias ejercidas en su interior son más débiles y, por tanto, la velocidad de las moléculas del gas que contienen —su temperatura— es inferior. Un grupo típico presenta una masa 50 billones de veces la solar y una temperatura de 10 millones de grados. En cambio, un cúmulo típico pesa mil billones de soles, con una temperatura de 75 millones de grados; el cúmulo más pesado que se conoce es cinco veces superior en masa y casi tres veces más caliente.



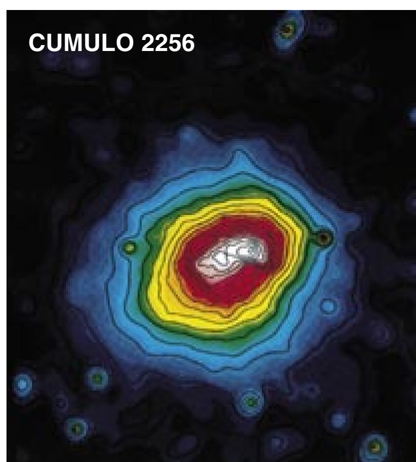
3. MEDIANTE LA ABSORCION DE GRUPOS de galaxias un cúmulo adquiere tamaños colosales. Atraído por la gravedad, el grupo choca contra el cúmulo y empuja el gas por los laterales. Las galaxias atraviesan el cúmulo sin que el gas, tenue, pueda impedir su avance. Galaxias y gas terminan por mezclarse y formar un cúmulo unificado que sigue atrayendo a otros grupos hasta que ya no encuentra más.

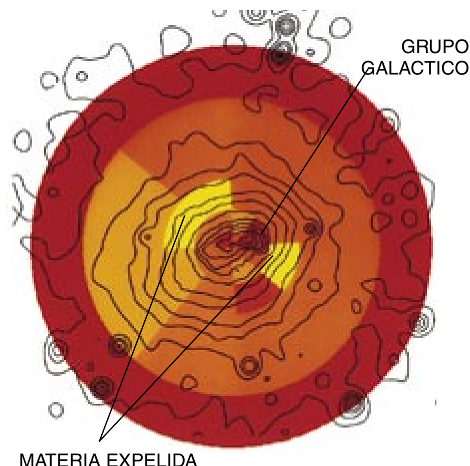
J. PATRICK HENRY, ULRICH G. BRIEL y HANS BÖHRINGER son astrónomos de rayos X y expertos en cúmulos. Henry y Briel se conocieron, a finales de los años setenta, en el Observatorio Smithsoniano de Astrofísica: ambos trabajaban con uno de los instrumentos del satélite Observatorio Einstein de Rayos X. Henry enseña ahora en la Universidad de Hawai. Briel y Böhringer se hallan adscritos al Instituto Max Planck de Física Extraterrestre de Garching. Briel intervino en la calibración del ROSAT, con el que se generaron los mapas de temperatura que se mencionan en este artículo. Böhringer es cosmólogo.

En el cúmulo Abell 2256 aparecen dos regiones de temperatura elevada en una línea perpendicular al movimiento que se le presume al grupo. Según parece, y siguiendo con la imagen del quitanieves, el calor se genera cuando el material apartado es expelido por los lados para chocar contra el gas del cúmulo principal. Estas observaciones concuerdan con las simulaciones de ordenador de la fusión de grupos. El grupo debería seguir avanzando y alcanzar el centro del cúmulo en unos centenares de millones de años. Por tanto, Abell 2256 está todavía en las primeras etapas de la fusión.

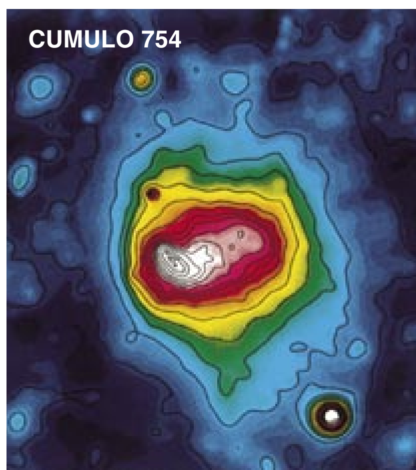
Otro cúmulo, Abell 754, ilustra las etapas más avanzadas de la fusión. Nos muestra dos rasgos peculiares distintivos. En primer lugar, las fotografías ópticas muestran que sus galaxias se concentran en dos aglomeraciones. En segundo lugar, las observaciones de rayos X revelan una estructura con forma de barra desde donde sale disparado el gas caliente del cúmulo. Una de las aglomeraciones de galaxias está en la región barrada y la otra se sitúa en el borde de la región de alta temperatura, hacia el oeste.

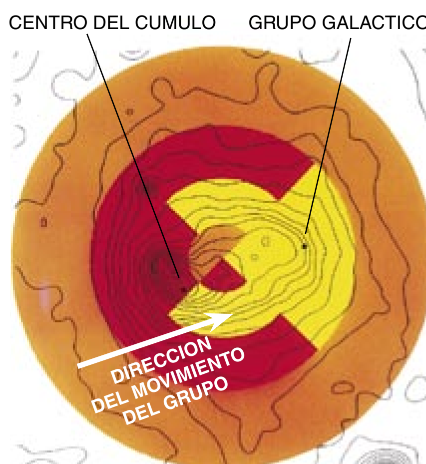
Los teóricos recurren a una metáfora para explicar la estructura. Imaginemos que se lanza a una piscina un globo de agua que contiene además unas piedrecillas. El globo representa el grupo en fusión, el agua es el gas, las piedras son galaxias y la piscina el cúmulo principal. Cuando el globo choca contra la superficie del agua, se rasga. Su agua se queda en la superficie y se mezcla muy lentamente, pero las piedras se desplazan hacia el fondo. Un proceso similar parece haber sucedido en Abell 754. El gas del grupo que se fundía con



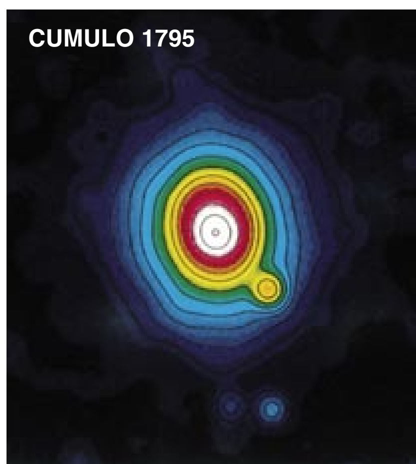


4. TRES CUMULOS de galaxias en diferentes etapas de su evolución, recogidos en imágenes de rayos X (*columna izquierda*) y en mapas de temperatura (*columna derecha*). El cúmulo Abell 2256 devora un pequeño grupo de galaxias, que se reconocen por su temperatura, más baja. En el mapa el rojo representa temperaturas menores, el naranja las intermedias y el amarillo las más elevadas.





El cúmulo Abell 754 lleva cientos de millones de años digiriendo un grupo de galaxias que penetró en su dominio seguramente desde el sudeste, pues el cúmulo se alarga en esa dirección. Las galaxias del grupo se han separado de su gas y han atravesado el cúmulo.





El cúmulo Abell 1795 realizó su última ingesta hace varios miles de millones de años. Su luminosidad en rayos X y la temperatura del gas son simétricos. En el núcleo del cúmulo se encuentra una zona más fría, una región de gas denso que ha radiado la mayor parte de su calor.

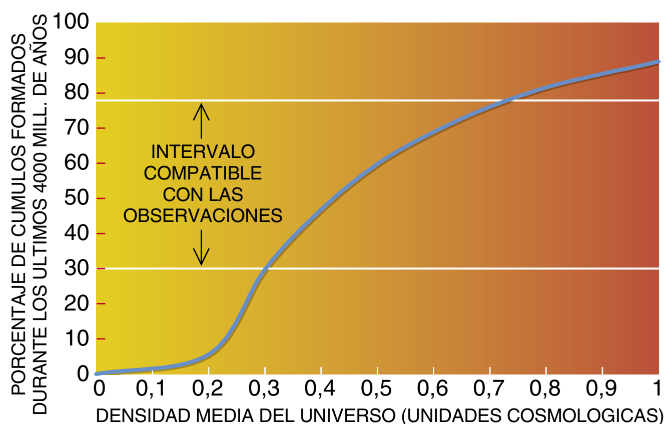
De la evolución de los cúmulos a la evolución cósmica

Desde la Gran Explosión, el universo se viene expandiendo. Todos los objetos que no estén unidos entre sí por la gravedad u otro tipo de fuerza se están distanciando. ¿Continuará para siempre la expansión cósmica? ¿Bastará la gravedad de toda la materia del universo para detenerla? Las aproximaciones clásicas no lograban despejar los interrogantes porque se requiere un cómputo fiel de la materia presente en el universo; tarea difícil, si recordamos que en su mayor parte se trata de materia oscura.

Pero contamos ahora con un nuevo método: el estudio de la evolución de los cúmulos de galaxias. Con el transcurso del tiempo, los cúmulos crecen a medida que aumenta la cantidad de materia que absorben. Cuanta más materia haya, mayor y más rápido será su crecimiento (*derecha*). Si el universo contase con suficiente materia como para que su expansión se detuviese, menos del 10 por ciento de los cúmulos de gran masa de hoy hubieran existido hace cuatro mil millones de años, y estarían formándose y creciendo otros nuevos. Pero si el universo sólo tuviera una cuarta parte de la masa necesaria para detener la expansión, todos los cúmulos de gran masa ya existirían hace cuatro mil millones de años y desde entonces no habrían crecido más.

El ritmo observado de evolución de cúmulos favorece la segunda hipótesis, porque los cúmulos galácticos han dejado prácticamente de crecer; hay, por tanto, poca materia en el universo. El cosmos seguirá expandiéndose hasta el infinito (a no ser que exista materia con propiedades físicas exóticas, como una repulsión gravitatoria que varíe con el tiempo). Otras mediciones recientes de la expansión cósmica, efectuadas con supernovas remotas y otros indicadores, coinciden en esto. Aunque el caso no está cerrado, estas pruebas independientes indican que los astrónomos comienzan a descifrar el destino último del cosmos.

—*J.P.H.*

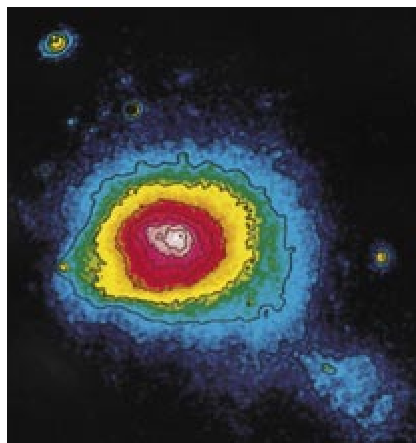


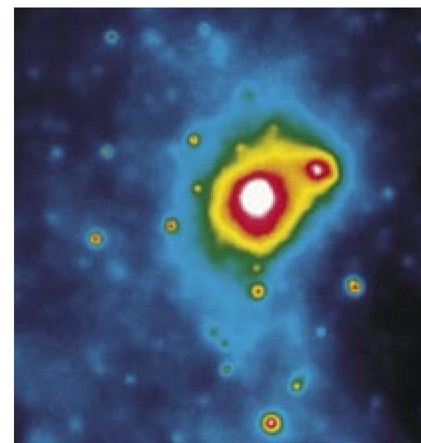
el cúmulo lo detuvo súbitamente el gas de éste, pero las galaxias del grupo atravesaron el cúmulo hasta el otro confín de éste.

Un tercer cúmulo, Abell 1795, muestra una macroestructura de éstas cuando han transcurrido miles de millones de años de la fusión. El contorno del cúmulo es perfectamente uniforme, al igual que su temperatura, lo que indica que ha asimilado los grupos y ha alcanzado el equilibrio. La excepción reside en la región fría del centro. Se producen allí temperaturas más bajas porque el gas del centro es denso; un gas denso emite rayos X de forma más eficaz que otro tenue. Si no sufre perturbaciones durante dos o tres mil millones de años, el gas denso acaba por radiar buena parte de su energía inicial y se enfría.

Con ese enfriamiento, se van acumulando cantidades notables de material a temperatura media, suficientes para engendrar una galaxia nueva. ¿Dónde ha ido, pues, a parar toda esa materia? Pese a rastreos exhaustivos, los astrónomos no han localizado todavía ninguna bolsa de gas tibio. Que el gas del cúmulo está perdiendo calor resulta obvio a la vista de los mapas de temperatura. Quizá la pérdida de calor comenzó recientemente; cabe también que la colisión de grupos de galaxias impida que el gas frío se acumule en un punto concreto. Estos "flujos de enfriamiento" constituyen otro misterio más sin resolver.

La secuencia representada por estos tres cúmulos de Abell es, probablemente, la que siguen todos los cúmulos en su decurso evolutivo. A veces se incorporan grupos de galaxias al cúmulo; cuando tal sucede, éste adquiere más gas caliente, galaxias luminosas y materia oscura. La masa adicional crea fuerzas gravitatorias más potentes, que calientan el gas y aceleran a las galaxias. La mayoría de los astrónomos cree que casi todas las estructuras cósmicas se agregan así, de abajo arriba. Los conjuntos de estrellas convergen para formar galaxias, que a su vez se funden en grupos de galaxias, que se congregan en cúmulos galácticos. En el futuro les tocará a los cúmulos fusionarse para crear macroestructuras superiores. Sin



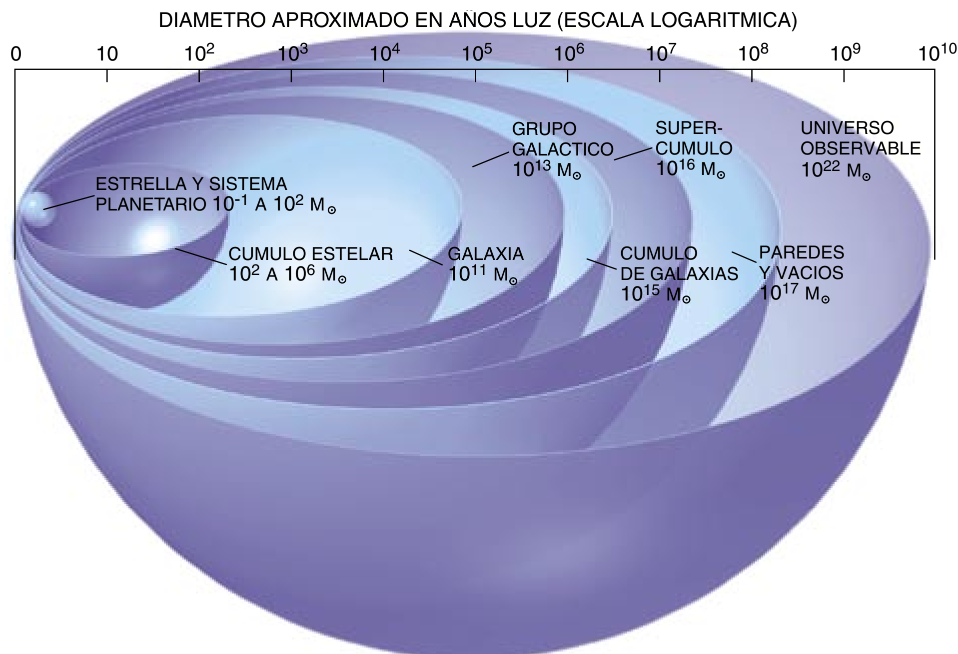


5. IMAGENES EN RAYOS X de los cúmulos de Coma (*izquierda*) y Virgo (*derecha*). Muestran el gas intergaláctico, caliente, que domina la parte luminosa de estas macroestructuras. El gas de Coma adopta una forma más regular, de lo que cabe inferir que el cúmulo ha alcanzado una etapa más avanzada en su formación. Ambos cúmulos están rodeados de materia que cae en su interior.

embargo, existe un límite impuesto por la expansión del universo: llegará un momento en que la distancia que separe a los cúmulos será tan enorme, que no podrán fundirse. Es posible que el cosmos esté acercándose a esa situación.

Según los criterios cosmológicos, los cúmulos mencionados (Coma, Virgo y Abell 2256, 754 y 1795) son objetos cercanos. Los esfuerzos que realizan los astrónomos por descifrar su evolución podrían parangonarse con los que habría que empeñar para conocer el crecimiento humano a partir de una fotografía de un grupo de personas. Empezaríamos por clasificar a los individuos en una secuencia de edades. Luego podríamos deducir que el tiempo va haciendo que crezcan y sean más altos, entre otros cambios visibles.

También podríamos estudiar el crecimiento humano por medio del análisis de un grupo de fotografías, cada una de individuos de una cierta edad; por ejemplo, de los alumnos de primaria, de instituto y de universidad. De manera similar, se pueden observar cúmulos a distancias crecientes y, por tanto, de épocas más antiguas. En promedio, los cúmulos de una muestra más lejana son más jóvenes que los de otra más cercana. Podemos, pues, ir relacionando las "fotos de clase" de cúmulos de diferentes edades. Permite esta técnica trabajar con una muestra completa de cúmulos, pero ofrece el inconveniente de que los objetos más jóvenes son demasiado distantes para estudiarlos en detalle; sólo se logran discernir las medias de sus propiedades.



6. LA JERARQUIA DE ESTRUCTURAS COSMICAS va de las estrellas y los planetas hasta el mismo universo. Los objetos de mayor tamaño reunidos por la gravedad son los cúmulos galácticos, con masas de hasta 10^{15} veces la solar (*representada por el símbolo $M_\odot$*). Aunque se aprecian niveles de organización más elevados —supercúmulos y paredes—, no los mantienen las fuerzas gravitatorias. A escalas aún mayores, el universo no crea configuraciones definidas.

Uno de nosotros (Henry) aplicó este método a las observaciones realizadas con el ASCA, satélite de rayos X. Se encontró con que los cúmulos más jóvenes y distantes presentaban temperaturas inferiores a los cúmulos cercanos, más viejos. Sugieren tales cambios que la temperatura y, por tanto, la masa de los cúmulos aumentan con el tiempo, una prueba más a favor del modelo de abajo arriba. A partir de estas observaciones se ha calculado la velocidad media de evolución de los cúmulos, relacionada con la evolución global del universo y con la naturaleza de la materia oscura; del resultado se deduce que el universo seguirá en expansión indefinida.

Nuevas observaciones de los rayos X podrían arrojar alguna luz sobre la materia oscura de los cúmulos. Hacia finales del año 2000 habrá en órbita tres observatorios avanzados de rayos X: la estadounidense Instalación Astrofísica de Rayos X Avanzada, la Misión de Espejo Múltiple, europea, y el ASTRO-E, japonés.

Mientras tanto, las observaciones de otro tipo de radiación, la luz del ultravioleta extremo, nos revelan otros misterios. La energía del ultravioleta extremo es sólo algo inferior a la de los rayos X. La materia de nuestra galaxia la absorbe muy bien; dábase, pues, por sentado que la mayoría de los cúmulos no eran detectables en dicha longitud de onda. Hasta que Richard Lieu, C. Stuart Bowyer y sus compañeros estudiaron cinco cúmulos con el Explorador del Ultravioleta Extremo. Y descubrieron que su luminosidad era muy elevada en el ultravioleta extremo.

Semejante hallazgo fue tan inesperado como la primera detección, a principios de los años setenta, de rayos X procedentes de los cúmulos. Aunque parte de la radiación sale del mismo gas que genera los rayos X, parece existir una fuente adicional, al menos en algunos cúmulos. No se ha aportado todavía ninguna explicación de ese fenómeno, del que apenas si acabamos de enterarnos. Quizá los astrónomos estén contemplando otro componente de la materia oscura del cúmulo. Tal vez acierte a identificarse con los instrumentos de rayos X que están a punto de entrar en funcionamiento.

Cuantos trabajamos en el campo nos sentimos cerca de Charles Messier y sus esfuerzos por ver esas débiles manchas de luz de Virgo, cuyo verdadero significado desconocía. Por muy avanzada que sea nuestra técnica, habrá que seguir luchando para entender la naturaleza de los cúmulos. Pero también nos sentimos vinculados a los astrónomos del futuro, porque la ciencia progresa en un proceso continuo de pequeños pasos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

X-RAY EMISSION FROM CLUSTERS OF GALAXIES. Craig L. Sarazin. Cambridge University Press, 1988.

CLUSTERS AND SUPERCLUSTERS OF GALAXIES. Dirigido por A. C. Fabian. Kluwer Academic Publishers, 1992.

STORMY WEATHER IN GALAXY CLUSTERS. Jack O. Burns en *Science*, vol. 280, págs. 400-404; abril 1998.

AN X-RATED VIEW OF THE SKY. Joshua N. Winn en *Mercury*, vol. 27, n.º 1, págs. 12-16, enero/febrero 1998.



Clonación

Una vez logradas la modificación genética de los mamíferos y su reproducción ulterior, la biomedicina busca sacarles partido a esas posibilidades técnicas

El nacimiento en el verano de 1995 de dos corderos en el Instituto Roslin, cerca de Edimburgo, anunciaba lo que en opinión de muchos habría de ser un período de oportunidades revolucionarias en biología y medicina. Megan y Morag, gestados los dos por una madre subrogada ("de alquiler"), no resultaron de la unión de un espermatozoide y un óvulo. Su material genético procedía de cultivos de células extraídas de un embrión de nueve días, lo que convirtió a Megan y a Morag en copias genéticas, en clónicos del embrión.

Antes del caso de los corderos, los expertos sabían ya cómo obtener ovejas, vacas y otros animales mediante la copia genética de células extraídas de embriones precoces. Constituía, sin embargo, una tarea laboriosa. Nuestro trabajo auguraba una clonación más cómoda, gracias a las propias condiciones de la manipulación de células en cultivo. Además, según quedaba evidenciado con Megan y Morag, no importa que las células se hallen parcialmente especializadas o diferenciadas, para que pueda reprogramarse su genética y entonces funcionar como si se tratara de células de un embrión precoz. Una posibilidad en la que pocos biólogos hubieran creído.

Dimos un paso más y nos aprestamos a clonar animales a partir de cultivos de células extraídas de fetos de 26 días y de una oveja madura. De las células de la oveja surgió Dolly, el primer mamífero clonado a partir de un adulto. El anuncio del nacimiento de Dolly en febrero de 1997 despertó el interés de todos los medios de comunicación. Sobre todo porque sugería la posibilidad teórica de clonación de humanos, día que no me gustaría ver amanecer. Eso aparte, la consecución de clónicos a partir de células en cultivo procedentes de tejido fácilmente obtenido habría de traer numerosos beneficios prácticos para la mejora animal y medicina, además de resolver problemas biológicos fundamentales.

IAN WILMUT, experto en ingeniería genética del ganado, trabaja en el Instituto Roslin, cerca de Edimburgo. Se doctoró en la Universidad de Cambridge con una investigación sobre los métodos de congelación del semen de verraco. Pasó luego a estudiar técnicas de congelación de embriones animales. Identificó las causas fisiológicas y relativas al desarrollo de la muerte prenatal de ovejas y cerdos, antes de dedicarse a la mejora genética.

La clonación se basa en la transferencia nuclear, la misma técnica empleada desde hace varios años para obtener animales idénticos a partir de células embrionarias. La transferencia nuclear requiere el concurso de dos células. La célula receptora suele ser un óvulo sin fecundar y reciente. Esos óvulos están listos para empezar a desarrollarse en cuanto reciben el estímulo apropiado. La célula donante es la célula a copiar. Bajo un microscopio potente, el experto sostiene, mediante succión, el óvulo receptor en el extremo de una pipeta fina; con una micropipeta sutilísima absorbe los cromosomas, esos corpúsculos rechonchos que portan el ADN de la célula. (En esa etapa, los cromosomas no están encerrados en un núcleo definido.) Luego, lo normal es que la célula donante, con su núcleo desarrollado, se fusione con el óvulo receptor. Algunas células fusionadas empiezan a desarrollarse como un embrión normal y producen descendencia si se implantan en el útero de una madre de alquiler.

En los experimentos que realizamos con cultivos, adoptamos medidas especiales para hacer compatibles las células donante y receptora. De forma especial nos esforzamos por coordinar los ciclos de replicación del ADN y los de producción de ARN mensajero, molécula que se transcribe del ADN y dirige la síntesis de proteínas. Optamos por utilizar células donantes cuyo ADN no se estaba replicando en el momento de la transferencia. Para ello, trabajamos con células que obligamos a permanecer inactivas mediante reducción de la concentración de nutrientes en el cultivo. Después de la transferencia nuclear, aplicamos al óvulo pulsos de corriente eléctrica para inducir la fusión de las células e imitar la estimulación que, en condiciones normales, proporciona el espermatozoide.

con fines médicos

Ian Wilmut



1. MEGAN Y MORAG (*arriba*) fueron los primeros mamíferos clónicos obtenidos a partir de células de cultivo. La técnica ha permitido engendrar ovejas clónicas portadoras de genes humanos. Esos animales producen leche que puede procesarse (*izquierda*) para producir proteínas de interés terapéutico.

Una vez demostrado, con el nacimiento de Megan y Morag, que podíamos producir una descendencia viable a partir de cultivos procedentes de embriones, registramos la patente. Avanzamos un paso más y abordamos experimentos para comprobar si podía lograrse descendencia a partir de cultivos cuyas células se hallaran en un nivel de diferenciación más acabado. En colaboración con PPL Therapeutics, ensayamos con fibroblastos (células comunes del tejido conjuntivo) procedentes de fetos y células extraídas de la ubre de una oveja en su tercer mes y medio de gestación. Seleccionamos una adulta preñada porque las células mamarias crecen con mucho vigor en esa fase de la gestación, indicio de que pueden prosperar en cultivo. Presentan, además, cromosomas estables, lo que sugiere que conservan toda su información genética. La clonación satisfactoria de Dolly a partir de un cultivo de células mamarias y la clonación de otros corderos a partir de fibroblastos cultivados revelaba que el protocolo de Roslin era sólido y repetible.

Según cabía esperar, toda la descendencia clónica de nuestros experimentos se parecía a la progenie de la oveja que aportó el núcleo originante, no a las madres subrogadas ni a las donantes del óvulo. Las pruebas genéticas demuestran más allá de toda duda que Dolly es clónica de un adulto. Lo más probable es que procediera de una célula mamaria plenamente diferenciada, aunque es imposible afirmarlo con absoluta certeza, pues el cultivo contenía también células no tan diferenciadas que hay en la glándula mamaria, aunque su número es escaso. De entonces acá otros laboratorios han empleado una técnica similar para crear clónicos sanos de ganado y de

¿Es la inactividad la clave de la clonación?

En nuestros experimentos de transferencia nuclear, todas las células donantes estaban inactivas, esto es, no fabricaban ARN mensajero. La mayoría de las células dedica buena parte de su ciclo biológico a la transcripción de ADN en ARN mensajero, que dirige la síntesis de proteínas. Nosotros optamos por experimentar con células inactivas porque persisten durante días en un estado uniforme. Keith H. S. Campbell cayó en la cuenta que podrían ser muy adecuadas para clonación.

Supuso que una transferencia nuclear cabal exigía, como condición previa, la inhibición de la producción natural de ARN en el núcleo donante. Por una razón: en fase embrionaria muy precoz, las células están controladas por proteínas y por ARN fabricado en el precursor del óvulo parental. El embrión sólo empieza a fabricar su propio ARN unos tres días después de la fecundación. Puesto que los cromosomas propios del óvulo no fabricarían normalmente ARN, los núcleos de las células inactivas gozarían quizá de una mayor oportunidad de desarrollo si se realizaba la transferencia.

Cabe también que los cromosomas de los núcleos inactivos se encuentren en un estado físico favorable. En nuestra opinión, las moléculas reguladoras del óvulo receptor actúan sobre los núcleos transferidos para reprogramarlos. Aunque no sabemos lo que son esas moléculas, quizá los cromosomas de una célula inactiva sean más accesibles a ellas.

—I. W.

ratón a partir de células de cultivo, entre ellas células procedentes de hembras sin preñar.

Que la clonación mediante transferencia nuclear sea repetible no significa que carezca de contratiempos. Algunas vacas y ovejas clónicas son desmesuradamente grandes, efecto observado también cuando se cultivan embriones antes de avanzar la gestación. Y lo que importa más, la transferencia nuclear no alcanza todavía un nivel satisfactorio de eficacia. Hace una treintena de años, John B. Gurdon observó, cuando realizaba experimentos de transferencia nuclear con ranas, que el número de embriones que llegaban al estadio renacuajo era menor si las células donantes procedían de animales en un estadio de desarrollo avanzado. Nuestros primeros resultados con mamíferos reflejaron una pauta similar. Todos los estudios de clonación descritos hasta ahora muestran un patrón continuo de muertes durante el desarrollo embrionario y fetal. Sólo llegan a término entre un 1 y un 2 por ciento de los embriones. Por si fuera poco, algunos de los clones que sobreviven al parto mueren en breve plazo.

Sigue sin conocerse la causa de esos fracasos, signo posible de la complejidad que rodea a la reprogramación genética necesaria para que nazca una descendencia sana. Basta con que un gen no se exprese bien o no consiga cifrar una proteína decisiva en un punto decisivo para provocar un desastre. En la reprogramación podría exigirse la regulación de millares de genes, en un proceso con cierto margen de aleatoriedad. Las mejoras técnicas, una de ellas el recurso a otras células donantes, podrían traer un recorte de la mortalidad.

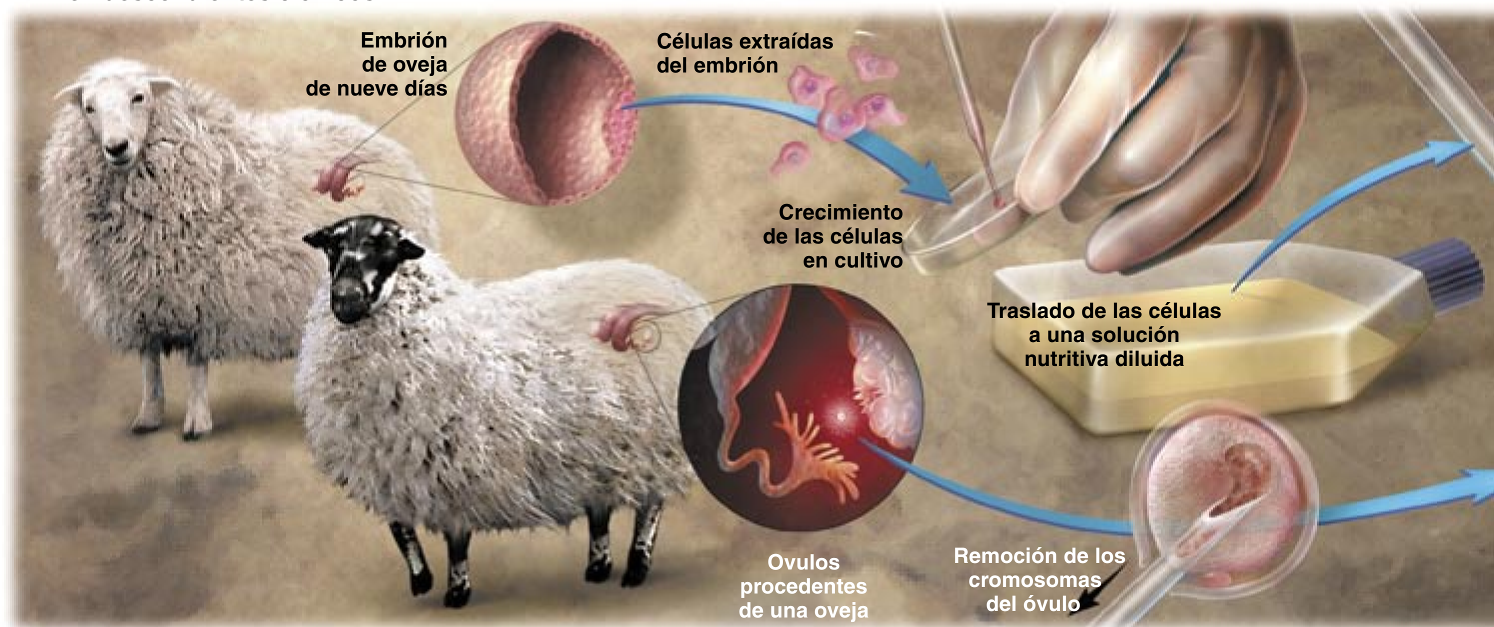
La capacidad alcanzada de obtener descendencia a partir de células de cultivo facilita el camino que conduce a la modificación genética de los organismos, a los animales transgénicos. Además de su interés objetivo en investigación, esos individuos manipulados pueden fabricar proteínas humanas de importancia clínica.

La técnica habitual para obtener animales transgénicos peca de una lentitud exasperante. Requiere la microinyección de un constructo genético (una secuencia de ADN que incorpora el gen deseado) en un buen número de huevos fecundados. Algunos incorporan el ADN introducido y la descendencia resultante lo expresa. A continuación, estos animales se crían para que transmitan el ADN del constructo.

Frente a ello, basta un simple tratamiento químico para convencer a las células en cultivo de que incorporen un constructo de ADN. Si esas células sirven luego de donantes en una transferencia nuclear, toda

Así se crearon Megan y Morag

Se combinaron células de cultivo con óvulos para producir embriones que se transformaron en descendientes clónicos.



la descendencia clónica resultante portará dicho ADN. En el Instituto Roslin y en PPL Therapeutics se ha aplicado la técnica para obtener animales transgénicos con eficacia mayor que la lograda a través de microinyección.

Hemos incorporado en ovejas el gen del factor IX humano, proteína de la coagulación sanguínea utilizada para el tratamiento de la hemofilia B. En nuestro experimento, junto con el gen del factor IX, transferimos a las células donantes un gen de resistencia contra antibióticos; al añadir al cultivo una dosis tóxica del antibiótico neomicina, murieron todas las células que no habían incorporado el ADN añadido. Pese a esta alteración genética, la proporción de embriones que se desarrollaron a término después de la transferencia nuclear se mantenía acorde con nuestros resultados anteriores.



2. DOLLY (*derecha*) saltó a la fama en 1997 por ser el primer mamífero clonado a partir de células de un adulto. Llegada a la madurez, la oveja parió un cordero sano, Bonnie (*izquierda*), fruto de un apareamiento y una gestación normales.

La clonación ofrece muchas más posibilidades. Así, la generación de órganos animales sometidos a manipulación genética para acomodarlos a su trasplante en humanos. Cada año mueren por millares los pacientes que necesitan un nuevo corazón, un hígado o un riñón de sustitución. Un órgano de un cerdo normal trasplantado quedaría de inmediato fuera de servicio por una reacción inmunitaria "hiperaguda". Esta reacción viene desencadenada por proteínas de las células del cerdo que han sido modificadas por la alfa-galactosil transferasa, una enzima. Parece lógico, pues, que un órgano procedente de un cerdo al que se le ha sometido a manipulación genética para privarle de dicha enzima, podría ser bien tolerado, siempre que los médicos dieran al receptor fármacos supresores de otras reacciones inmunitarias menos extremas.

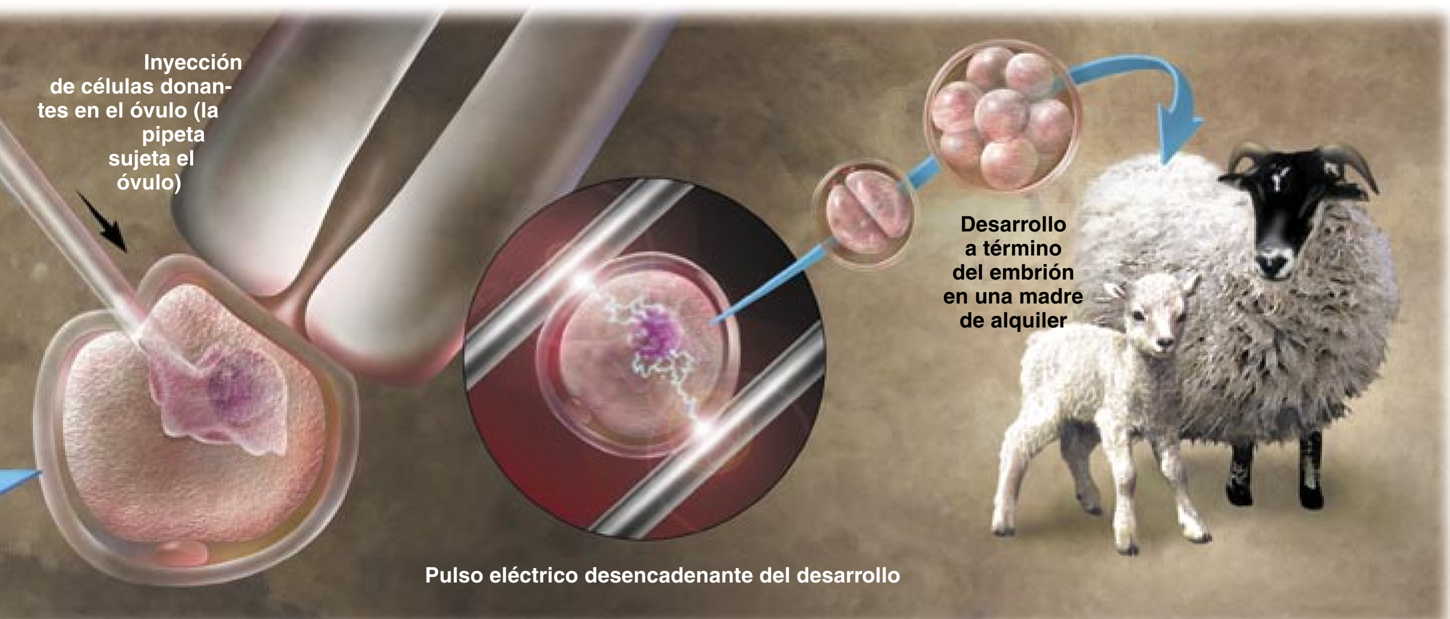
La primera oveja transgénica así obtenida, Polly, nació en el verano de 1997. Polly y otros clónicos transgénicos segregan la proteína humana en su leche. De ello se desprende que, una vez perfeccionadas las técnicas de recuperación de óvulos de especies dispares, la clonación permitirá la introducción de cambios genéticos precisos en cualquier mamífero y la creación de múltiples individuos portadores de la alteración.

Los cultivos de células de glándula mamaria podrían ofrecer una ventaja añadida. Hasta hace poco, la única forma práctica de evaluar si un constructo de ADN produciría la secreción de una proteína en la leche consistía en transferirlo a ratones hembra; luego, analizar la leche. Pero se ha de poder realizar la comprobación directa en cultivos de células mamarias. Será cuando podramos acelerar el proceso de localización de buenos constructos de ADN y de las células que los hayan incorporado, rindiendo una secreción eficiente de la proteína.

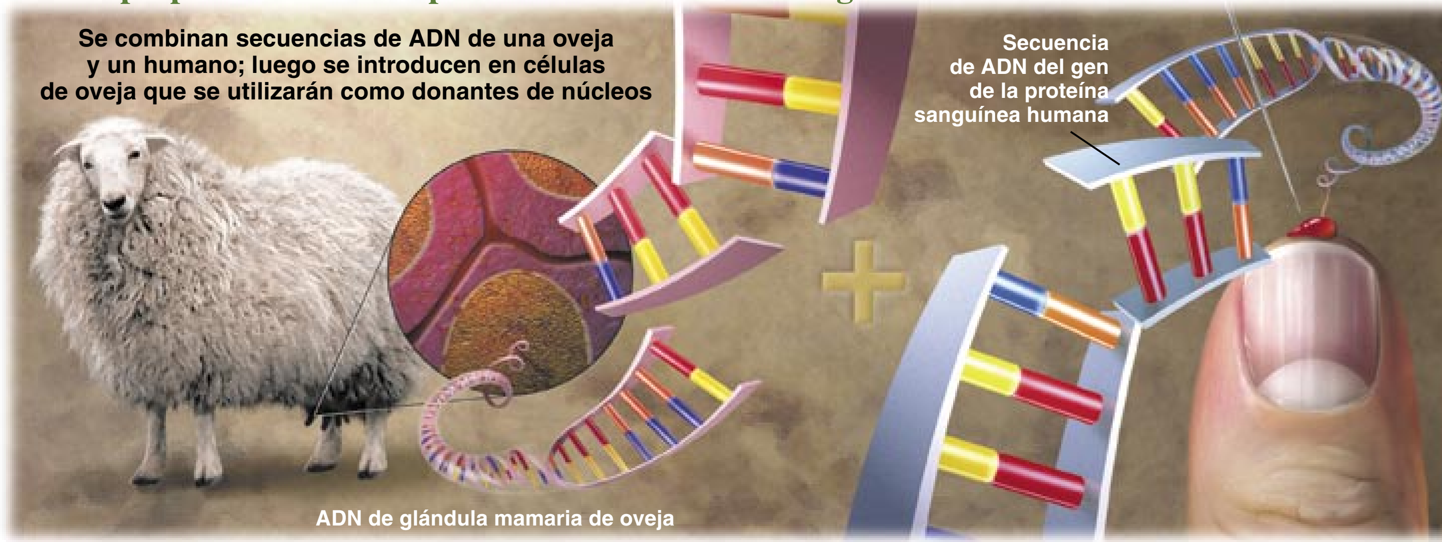
Prometedora resulta también la producción rápida de animales portadores de defectos genéticos que imiten la fibrosis quística y otras enfermedades humanas. Cierta información se ha recabado de los ratones, pero éstos y los humanos discrepan en la constitución de los genes de la fibrosis quística. Se espera que las ovejas aporten mayor provecho, habida cuenta de que sus pulmones se parecen a los humanos. Además, la esperanza de vida de la oveja es de años, lo que posibilita una evaluación a largo plazo de su respuesta ante el tratamiento.

La creación de animales con defectos genéticos plantea cuestiones éticas espinosas. Existe una aceptación social mayoritaria de la investigación en animales, siempre que las enfermedades que se vayan a estudiar sean graves y se evite el ensañamiento o sufrimiento innecesario.

La capacidad de la bioingeniería para producir animales con una constitución genética determinada podría aplicarse a terapias celulares de patologías hoy incurables. Pienso en la enfermedad de Parkinson, la diabetes y



Así se preparan las células para obtener clónicos transgénicos



la distrofia muscular, en que aparecen lesionadas poblaciones celulares específicas, incapaces de repararse o sustituirse a sí mismas. Se están explorando varios enfoques originales que proporcionarían células nuevas (procedentes del propio paciente y cultivadas, donadas por otros humanos o extraídas de animales).

Las células transferidas no deberán transmitir enfermedades nuevas y habrán de adaptarse a las necesidades fisiológicas del paciente. Cualquier respuesta inmunitaria que desencadenen deberá ser conjurable. Los animales clónicos, con las modificaciones genéticas precisas que reduzcan al mínimo la respuesta inmunitaria, podrían constituir un reservorio de las células a suplir y producir incluso células con propiedades especiales. Pero no olvidemos que cualquier modificación expondría al riesgo de aparición de una reacción inmunitaria más vigorosa.

A través de la clonación podrían formarse rebaños de reses exentos del gen responsable de la síntesis de la proteína del prion. Por culpa de dicho gen el ganado vacuno queda expuesto a la infección por priones, agentes de la encefalitis espongiforme bovina (EEB), o enfermedad de las vacas locas. Puesto que muchos medicamentos contienen gelatina u otros productos procedentes del ganado, existe el lógico temor de que los priones pasen a los humanos. La clonación podría formar rebaños que, al carecer del gen de la proteína priónica, serían una fuente de componentes medicamentosos sin contaminar con priones.

Además, la técnica podría cortar la transmisión de enfermedades genéticas. Se investigan vías para complementar o sustituir genes defectuosos. Ello no impedirá que los pacientes, incluidos los beneficiados con el tratamiento, sigan transmitiendo los genes defectuosos a su descendencia. Pero si se pudiera tratar el embrión precoz, los núcleos de las células embrionarias modificadas podrían transferirse a óvulos de los que se desarrollarían niños exentos de una enfermedad determinada.

Algunos de los proyectos más ambiciosos prevén la producción de células donantes humanas universales. A partir de embriones de ratón en estados muy precoces podemos aislar células madre pluripotenciales indiferenciadas, capacitadas para intervenir en todos los tejidos de un adulto. Pueden obtenerse células equivalentes en otras especies, sin que los humanos tengan que ser la excepción. Se empieza a dominar la diferenciación *in vitro* de células madre pluripotenciales, para su plausible aplicación en funciones reparadoras o reemplazadoras de un tejido deteriorado.

En principio, podrían fabricarse células pluripotenciales adaptadas a tal o cual paciente, creando un embrión por transferencia nuclear para ese propósito, mediante el empleo de una de las células del paciente como donante y un óvulo humano como receptor. Se permitiría que el embrión se desarrollara sólo hasta la etapa necesaria para separar y cultivar las células pluripotenciales; en ese momento el embrión tiene unos pocos centenares de células, que no han empezado a diferenciarse. En particular, el sistema nervioso no ha empezado a desarrollarse, por lo que el embrión no sufre dolor ni es sensible a los estímulos del medio. Las células extraídas del mismo podrían utilizarse para tratar diversas enfermedades graves causadas por lesión celular, quizás el sida, la enfermedad de Parkinson, la distrofia muscular y la diabetes.

Estos marcos hipotéticos en los que se precisa crecimiento de embriones humanos para conseguir las células resultan hondamente preocupantes para unos, pues los embriones poseen capacidad para devenir personas hu-

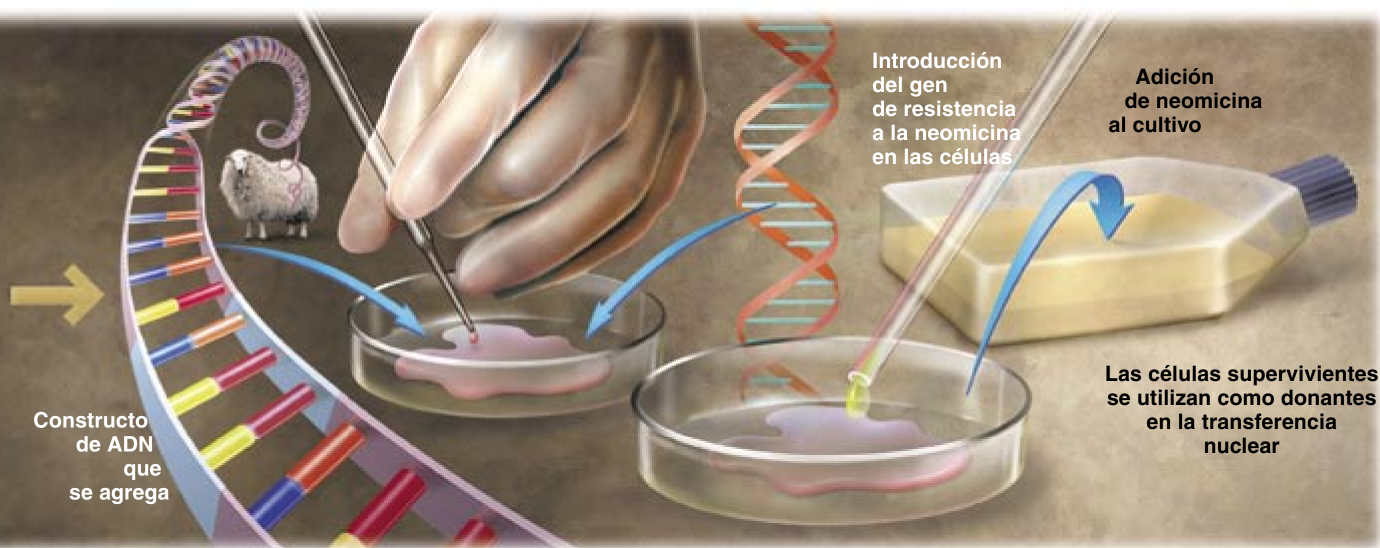
Ahora, ratones clónicos

El equipo de Ryuzo Yanagimachi, de la Universidad de Hawai en Honolulú, acaba de clonar ratones mediante la transferencia, a óvulos, de núcleos donantes (no de células completas). Tomaron núcleos de células cumulares, que rodean el ovario y son inactivas en estado natural. Nadie ha demostrado todavía que pueda producirse descendencia a partir de células diferenciadas que no estén inactivas.

—I.W.



La madre subrogada (*centro*) está flanqueada por la descendencia clónica del donante de núcleo.



manas. Deben respetarse los puntos de vista de quienes consideran inviolable la vida a partir de la concepción. Un punto de vista que no comparto. Para mí, el embrión es un grupo de células que no adquiere sensibilidad hasta una etapa ulterior del desarrollo; en mi opinión, no es todavía una persona.

Crear un embrión para curar un paciente puede resultar caro. Más práctico sería establecer líneas de células pluripotenciales, estables y permanentes, a partir de embriones humanos clónicos. Luego, las células podrían diferenciarse conforme fueran requeridas. Las células implantadas así obtenidas no serían idénticas desde el punto de vista genético, si bien podría controlarse la reacción inmunitaria. Quizá se logre algún día obtener, mediante “desdiferenciación” directa, células madre pluripotenciales genéticamente idénticas a las del paciente; es decir, que no deba mediar un embrión *ad hoc*.

Hay quien defiende, para algunos casos, la clonación de personas hechas y derechas. Se habla de un sustituto de un pariente moribundo. Pero, se objeta, el clónico nunca sería recibido como un individuo completo, sujeto siempre a lo que la familia esperaría de él en función del conocimiento del “gemelo” genético. Una postura familiar errónea, porque la personalidad humana está determinada sólo en parte por los genes. El clónico de una persona extrovertida podría tener una conducta retraída. Los clónicos de deportistas, estrellas de cine, empresarios o científicos podrían elegir carreras diferentes.

Hay quien aboga por la clonación en parejas estériles. No parece buena solución, por las consecuencias que acarrearía en el niño copia de uno pero no del otro componente de la pareja. Puesto que disponemos de otros métodos para el tratamiento de todos los tipos conocidos de esterilidad, las vías terapéuticas al uso parecen más apropiadas. En mi opinión, ninguno de los usos sugeridos de la clonación para la fabricación de copias de personas es éticamente aceptable. Ni que decir tiene que me opongo enérgicamente a que se permita el desarrollo de embriones humanos clónicos para que puedan convertirse en donantes de tejidos.

No obstante, la clonación a partir de células cultivadas ofrecerá importantes oportunidades médicas. Las predicciones sobre nuevas técnicas suelen equivocarse. Las actitudes sociales cambian; se producen avances inesperados. El tiempo lo dirá.



3. POLLY (*izquierda*) es clónica transgénica de una oveja de lana Dorset. Se añadió el gen del factor IX de la coagulación humana a la célula portadora de la herencia genética del cordero. Polly lleva, pues, el gen humano. La oveja que hizo de madre “de alquiler” de Polly (*derecha*) es una carinegra escocesa.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

CELL CYCLE CO-ORDINATION IN EMBRYO CLONING BY NUCLEAR TRANSFER. K. H. S. Campbell, P. Loi, P. J. Otaegui e I. Wilmut en *Reviews of Reproduction*, vol. 1, n.º 1, páginas 40-46; enero 1996.

GENOMIC POTENTIAL OF DIFFERENTIATED CELLS. Marie A. Di Berardino. Columbia University Press, 1997.

SHEEP CLONED BY NUCLEAR TRANSFER FROM A CULTURED CELLS LINE. K. H. S. Campbell, J. McWhir, W. A. Ritchie e I. Wilmut en *Nature*, vol. 385, páginas 810-813; 27 de febrero, 1997.

HUMAN FACTOR IX TRANSGENIC SHEEP PRODUCED BY TRANSFER OF NUCLEI FROM TRANSFECTED FETAL FIBROBLASTS. E. Schnieke y cols. en *Science*, vol. 278, páginas 2130-2133; 19 de diciembre, 1997.

PERFILES

Tim Beardsley

RITA R. COLWELL: Romper el techo de cristal

Rita R. Colwell lo sabe todo sobre el "techo de cristal" en la ciencia, un taimado sexismo que les veta a las mujeres el acceso a puestos influyentes. Ya cuando estudiaba bachillerato, allá por los años cincuenta, su profesor de química afirmó que no era ésta una profesión para señoritas. Y después de que se licenciara en bacteriología (con las mejores calificaciones) en la Universidad de Purdue, su jefe de departamento se negó a proporcionarle una beca, aduciendo que el departamento no las echaba a perder dándoselas a mujeres. "Claro, ahora nadie hablaría así", añade Colwell, con 64 años cumplidos. "Ahora dirían sin inmutarse que se han agotado las becas." Y afirma que la discriminación por razón del sexo en la ciencia "es tanto más aguda cuanto más alto se llega".

A pesar de que algunos académicos se empeñaron en frustrar su carrera profesional, Colwell ha llegado a lo más alto en su profesión. Tras realizar descubrimientos capitales sobre *Vibrio cholerae*, la bacteria que causa el cólera, en 1987 se hizo cargo del Instituto de Biotecnología de la Universidad de Maryland, y en 1995 comenzó un mandato anual como presidenta de la Asociación Americana para el Progreso de la Ciencia. Hace poco, Colwell accedió a un puesto que la convierte en uno de los científicos con mayor poder en el gobierno de los Estados Unidos. Desde el mes de agosto, en que fue nombrada directora de la Fundación Nacional de la Ciencia (NSF), le corresponde administrar un presupuesto de 3500 millones de dólares para financiar la investigación pública fuera del ámbito de la biomedicina. Es la primera mujer que dirige la entidad (que desde hace 25 años no estaba en manos de un biólogo) y trae consigo un plan radical para apoyar una mayor financiación de las técnicas informáticas, intensificar los esfuerzos educativos en ciencias y matemáticas y dar un nuevo lustre a lo que ella denomina "biocomplejidad".

Con el término biocomplejidad Colwell designa un enfoque interdisciplinar de la biodiversidad, la viabilidad y la ecología, que confiere un notable protagonismo a los modelos cuantitativos más circunspectos. Pone como ejemplo que ahora es posible extraer ADN del suelo, analizarlo y conocer los procesos biológicos de la muestra sin ni cultivar siquiera las bacterias que hubiera.

Sugiere que el trabajo en la teoría del caos y los fractales apuntan temas recurrentes en la organización biológica que los expertos pueden ya analizar. Colwell, con el gesto de persona siempre preocupada por algo, declara que su propósito consiste en partir de las interacciones ecológicas en un pedazo de suelo hasta "llegar a ver cómo funciona el sistema planetario". Nuestra supervivencia se supedita a cómo afrontemos tamaños retos.



1. Unas redes informáticas más rápidas y mejores programas abrirán nuevos campos de la ciencia biológica y revelarán patrones que pasaron inadvertidos en las bases de datos médicas y climáticas, según Rita R. Colwell

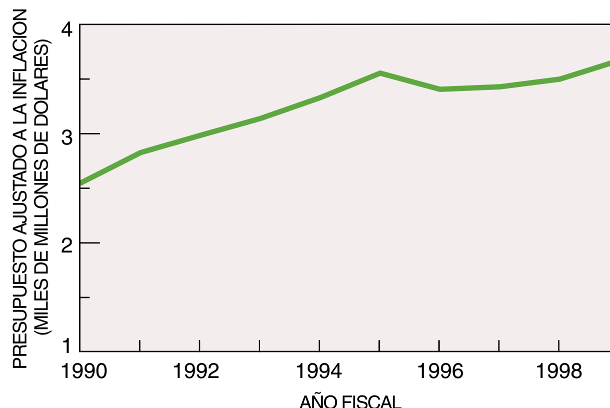
La ambición de Colwell de impulsar los modelos de ecosistemas sólo llegará a buen término con una mayor capacidad computacional. Piensa que importantes hallazgos científicos y médicos se esconden ignorados en los archivos de datos climáticos, médicos y del censo. Y no es la única que solicita ordenadores más rápidos.

Un comité asesor interministerial había concluido a comienzos de 1998 que los Estados Unidos están "infrainvirtiendo gravemente" en la investigación a largo plazo en informática. La comisión recomendó el desembolso de mil millones de dólares a lo largo de los próximos cinco años para asegurar que los Estados Unidos sigan a la vanguardia del progreso, concediendo la máxima prioridad a la elaboración de programas informáticos. "Me parece que es lo más importante que pueden hacer los Estados Unidos", subraya Colwell, cuyo departamento será muy probablemente responsable de poner remedio.

Conjuga su pasión científica con una reconocida destreza diplomática para soslayar las cuestiones espinosas. En un encuentro reciente con redactores científicos, desvió hábilmente una queja sobre las reuniones del Comité Nacional de la Ciencia, un organismo consultor de la NSF, de las que se reprochaba que son ahora mucho menos accesibles a la prensa que hace unos años. Colwell respondió hablando sobre el mayor uso de las teleconferencias. Tras una rápida disertación sobre la biocomplejidad, se esmera en afirmar que también pretende impulsar las disciplinas tradicionales de la física y, especialmente, de las matemáticas.

No es difícil discernir las influencias que han configurado la visión límpida que tiene sobre el futuro de la ciencia. En los años

sesenta fue la primera investigadora de los Estados Unidos en desarrollar un programa informático para analizar datos de taxonomía bacteriana, un trabajo que le llevó a la conclusión, entonces radical, de que la cepa del cólera que aparece en los brotes de esta enfermedad pertenece a la misma especie que las cepas inocuas. Al igual que ellas, la cepa dañina, según descubrió, está profusamente distribuida por los estuarios y las aguas costeras, pero pasa por una fase inactiva que la torna difícil de detectar. La enfermedad brota sólo cuando la gente bebe agua contaminada con más de un millón de bacterias por cada cucharadita de café.



2. El crecimiento del presupuesto de la NSF puede resultar la envidia de muchos departamentos

Hoy se puede seguir con suma precisión el rastro de la cepa patógena del cólera en el medio. La bacteria, que ha causado miles de muertes en Asia en los últimos diez años, se instala en los intestinos de los copépodos, animales habituales del zooplancton. Si la temperatura del mar sube mucho, se produce una eclosión de fitoplancton, que a su vez provoca un aumento del número de copépodos que se alimentan de aquél. Y como resultado postrero, los humanos están más expuestos a *V. cholerae*. Analizando los datos de los satélites, Colwell ha relacionado el cólera en Bangladesh con el auge de fitoplancton. Ella y sus colegas de la Universidad de Maryland investigan ahora si pueden evitarse otros brotes filtrando de copépodos el agua para consumo humano con los saris, los vestidos de los nativos. (Tras las inundaciones, los habitantes de los países pobres con frecuencia no disponen de medios para hervir el agua.)

El interés de esta microbióloga por las bacterias fue estimulado por un lúcido profesor de Purdue. Tras ser rechazada por el departamento de bacteriología, se graduó en genética antes de trasladarse a la Universidad de Washington para hacer un doctorado. Marchó con su esposo, Jack Colwell (un físico que trabaja ahora en el Instituto Nacional de Pesos y Medidas, el NIST). Su primer tutor allí, un prominente genético, no le ofreció "ningún apoyo", aunque "les dedicaba tiempo" a los chicos. Al final Colwell encontró un tutor más "acogedor".

Las dificultades por su condición de mujer no habían acabado. En 1961 le ofrecieron una plaza en el Consejo Nacional de Investigaciones de Canadá, donde su marido había obtenido una beca. Pero el organismo canadiense decidió que su normativa antinepotista impedía que disfrutaran de sus becas simultáneamente los esposos, de modo que le retiró la oferta de financiación a Rita Colwell. Pudo arreglar las cosas *in extremis* con subvención del organismo estadounidense que ahora dirige.

Siendo profesora asociada de la Universidad de Georgetown (la primera mujer del claustro de ciencias), se dio cuenta de que aunque su jefe de departamento la apoyaba, tendría que esperar mucho antes de adquirir una plaza. Las cosas "van más despacio para las mujeres", dice. Algunos colegas de su marido le criticaban por permitir que su mujer trabajara, y la esposa entrometida de uno de esos colegas les espetó que las dos hijas de Colwell no triunfarían en la vida a causa del trabajo absorbente de su madre.

La preocupación sobraba. Durante lo que describe como la era del bienestar de la educación en los setenta, Colwell y su marido se pasaron horas enseñando a sus hijas lengua y matemáticas. Cuando una de las niñas tuvo problemas con las matemáticas, su padre se dio cuenta de que el libro de texto estaba mal y habló con el profesor. Este le dijo que no tenía por qué preocuparse, porque "es guapa, y además las chicas no son buenas en matemáticas".

Sin hacer caso del consejo del profesor, Colwell y su marido persuadieron a sus hijas para que avanzaran en matemáticas hasta llegar al cálculo, y en química hasta la orgánica. Colwell dice que si los padres animan a sus hijos a estudiar ciencias al menos hasta ese nivel, tendrán "la oportunidad de hacer todo lo que quieran". Una de sus hijas es ahora doctora en biología; la otra es licenciada y está haciendo su doctorado.

Colwell obtuvo su plaza de profesora en la Universidad de Maryland en 1972. Cree que "todos los niños deben recibir una instrucción en ciencia básica y en matemáticas", y sostiene que "si no proporcionamos recursos y dejamos atrás a una parte de nuestra población, dejamos atrás todas las demás metas".

Aunque la NSF se gasta unos 600 millones de dólares al año en educación, Colwell sospecha que sus actuales programas prestan demasiada atención a los métodos de aprendizaje más rutinarios. Está convencida de que los niños emplean toda una gama de procedimientos para adquirir conocimientos: algunos se benefician de las ayudas visuales, otros aprenden por repetición y otros piensan de manera abstracta y matemática. Colwell se propone asegurarse de que los programas de la NSF empleen estrategias de aprendizaje más variadas.

Este envite va a englobar el aprovechamiento de los últimos hallazgos de los neurólogos y podría incluir una colaboración con el Instituto Nacional de Salud (NIH). La NSF ya está desarrollando un programa que exigiría que los estudiantes graduados dieran clase no en su universidad, sino en centros de educación primaria y secundaria bajo la supervisión de profesores cualificados.

En la batalla por la financiación estatal, la NSF ha salido razonablemente bien librada en los últimos años, llevándose un aumento anual ajustado a la inflación del 44 por ciento desde 1990. Pero no lo ha hecho tan bien como el NIH, de modo que Colwell deberá luchar por su porción de la tarta.

Sus colegas de Maryland dicen que reúne las condiciones para esa tarea. Gracias a su buen hacer el instituto de biotecnología de la universidad obtuvo 52 millones de dólares de fondos estatales. Gaylen Bradley, el vicepresidente de asuntos académicos del instituto, reconoce que Colwell posee la "habilidad única de comunicar con los oyentes, ya sean alumnos novatos, ya congresistas con sus asesores, ya otros científicos".

Plagas

Resistencia del maíz al taladro

El taladro, la plaga más importante que ataca al maíz, lo producen en España larvas de los lepidópteros *Ostrinia nubilalis* Hbn. y *Sesamia nonagrioides* Lef. El ciclo vital y los daños ocasionados son semejantes en ambas mariposas; es más intenso y voraz, sin embargo, el ataque de *Sesamia*.

En las condiciones ambientales del noroeste de España, ambos taladros presentan dos generaciones anuales. Las larvas soportan el invierno en letargo y pasan al estado de pupa en primavera. Los adultos realizan el primer vuelo en abril o mayo y depositan los huevos en la vegetación adventicia o en las plantas jóvenes de maíz. A los pocos días emergen las larvas y se alimentan de las hojas. Pueden provocar la muerte de la planta si destruyen el meristemo apical.

Los daños de la primera generación no suelen ser elevados. Pero la elevada tasa de multiplicación reclama una segunda generación muy abundante. Los adultos realizan el vuelo a finales de agosto y las larvas neonatas pueden atacar cualquier parte de la planta. Las larvas jóvenes penetran en el interior de la caña y destruyen la médula, con el consiguiente debilitamiento del tallo y el encamado de la planta. Esto produce unas pérdidas de rendimiento a las que hay que sumar el ataque directo sobre la mazorca.

Allí donde coexisten ambas especies, las larvas de *Sesamia nonagrioides* prefieren la parte inferior de la caña, mientras que las de *Ostrinia* prefieren la mazorca o la parte superior de la caña. En Galicia, donde en los últimos años el taladro más abundante ha sido *Sesamia*, se han detectado pérdidas del rendimiento superiores al 30 %.

El control de la plaga del taladro se ha intentado por diversos métodos: control químico mediante insecticidas, agronómico por cambio en las prácticas de cultivo, biológico con difusión de parásitos de las larvas o huevos o mediante confusión sexual con feromonas y control genético a través de plantas transgénicas resistentes. Cada método contribuye a la disminución del efecto de la plaga y, en conjunto, unos complementan los otros. No obstante, el control genético bien pudiera ser el principal medio de lucha dentro de un sistema de control integrado de las plagas.

Empiezan a comercializarse híbridos de maíz a los que se les han introducido genes de *Bacillus thurigiensis*, responsables de la síntesis de una proteína con efecto insecticida sobre *Ostrinia nubilalis*. En el caso de *Sesamia* se ha probado con éxito la eficacia de esta toxina sobre las larvas de la primera generación. Pero el recurso a plantas transgénicas no está exento de problemas. Preocupan la estabilidad de la transformación, la aparición de poblaciones del insecto resistentes a la toxina, el efecto negativo sobre el rendimiento y su repercusión sobre el entorno.



Daños producidos por una larva de Sesamia nonagrioides *sobre una mazorca de maíz. Además del destrozo producido por la larva se observa el ataque de hongos sobre los granos dañados*

Por otra parte, el desarrollo de nuevas variedades resistentes mediante métodos de selección puede contribuir al control de la plaga. Para ello hay que comenzar por identificar los mecanismos de defensa de las plantas ante los ataques de los insectos.

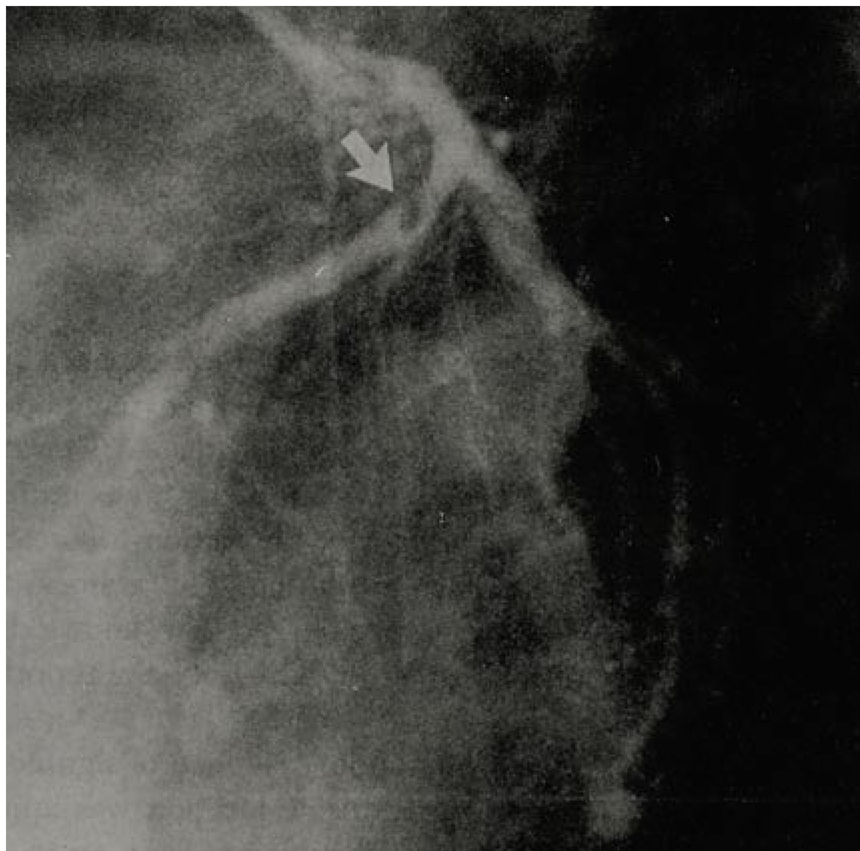
Antixenosis, antibiosis y tolerancia son los tres mecanismos principales de defensa o de resistencia. La antixenosis, o no preferencia, reduce la probabilidad de contacto entre los consumidores potenciales y la planta. La antibiosis es la capacidad de la planta para frenar o impedir el desarrollo del insecto. Mediante los mecanismos de tolerancia, la planta mitiga la extensión del daño por unidad de parásito. En el caso del maíz, la tolerancia es difícil de estimar. Se considera que una variedad es tolerante cuando no existen pérdidas de rendimiento al aumentar la tasa de infestación.

En la Misión Biológica de Galicia, se han identificado distintas variedades que presentaban alguno de los mecanismos de defensa frente al ataque de *Sesamia nonagrioides*. Estas variedades pueden servir de base

para desarrollar otras resistentes. Para establecer el método de mejora más adecuado es necesario conocer la herencia de los distintos mecanismos de defensa. Así, sabemos que la herencia de la antibiosis a *Sesamia nonagrioides* es poligénica y aditiva, lo que significa que este carácter se puede mejorar mediante selección. Por ello, se ha iniciado un programa de selección para mejorar la antibiosis de una variedad procedente del valle del Ebro.

De los distintos tipos de mecanismos de defensa, la tolerancia reviste particular interés. Pero su herencia no es tan sencilla como la de la antibiosis. Para obtener nuevas variedades más tolerantes al ataque de *Sesamia* se debe aumentar su rendimiento en condiciones de infestación elevadas. El desarrollo de variedades resistentes es un proceso lento y continuo, donde nuevos programas se solapan con los antiguos y donde el proceso de búsqueda de nuevas fuentes de resistencia es constante. De este modo, las nuevas variedades pueden adaptarse a los cambios operados en la propia plaga.

ROSA ANA MALVAR PINTOS
Misión Biológica de Galicia (CSIC)
Pontevedra



Coronariografía en la que se observa un trombo en la arteria coronaria (flecha) *que provocó un infarto de miocardio en un paciente con síndrome antifosfolipídico*

Síndrome antifosfolipídico

Trombosis mediada por autoanticuerpos

En el año 1983, Graham R.V. Hughes, del hospital Hammersmith de Londres, describía ante la Academia Dermatológica Británica un síndrome clínico-biológico caracterizado por el desarrollo de trombosis espontáneas, abortos y muertes intrauterinas de repetición y descenso en el número de plaquetas (trombocitopenia), junto con la presencia de unos anticuerpos dirigidos contra el fosfolípido cardiolipina. Hughes le dio el nombre provisional de “síndrome anticardiolipínico”. Poco después se le rebautizó “síndrome antifosfolipídico”, al observarse que los pacientes presentaban no sólo anticuerpos anticardiolipínicos, sino también toda una batería de anticuerpos dirigidos contra diversos fosfolípidos de carga negativa o neutra.

En los 16 años transcurridos se ha ahondado bastante en el conocimiento de esa entidad. Afecta sobre todo a las mujeres (80 %). Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente entre los 20 y 40 años. Suele darse predominantemente en pacientes afectos de lupus eritematoso sistémico, otra enfermedad de naturaleza autoinmunitaria. Si aparece en individuos sanos, se trata de un síndrome antifosfolipídico primario.

Los fenómenos trombóticos habituales son las trombosis venosas profundas en las extremidades, muchas veces complicadas con tromboembolismos pulmonares, seguidas en frecuencia por las trombosis arteriales cerebrales, que se manifiestan en forma de accidentes vasculares cerebrales o demencia multiinfártica.

Pero pueden aparecer trombosis en cualquier otro territorio vascular, como las arterias coronarias (infartos de miocardio), las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), las venas cava superior e inferior, los vasos suprarrenales (enfermedad de Addison), la circulación de la piel (*livedo reticularis*), etc.

Las muertes intrauterinas se atribuyen a alteraciones en la circulación y trombosis de los vasos placentarios y fetales. Otras manifestaciones son trombocitopenia, anemia hemolítica, lesiones valvulares cardíacas y diversas alteraciones neurológicas (mielitis transversa, epilepsia, corea y síndrome de Guillain-Barré). Dada la morbilidad y mortalidad de este síndrome, se prescribe la administración de anticoagulantes durante períodos prolongados de tiempo. Para el tratamiento de las mujeres con antecedentes de abortos de repetición suele ser muy efectiva la administración de ácido acetilsalicílico durante el embarazo.

Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro trombótico de aparición súbita y afectación simultánea de varios territorios vasculares y de curso muy grave, que se denomina síndrome antifosfolipídico “catastrófico” y que requiere la práctica adicional de recambios plasmáticos (plasmaféresis).

Los marcadores biológicos de este síndrome son los anticuerpos antifosfolipídicos. Su presencia puede detectarse mediante pruebas de labora-

torio, algunas de historia secular como las reagínicas para la sífilis o lúes. Mediante ellas puede objetivarse una serología luética falsamente positiva (aunque los pacientes las presenten positivas no tienen sífilis), que revela la existencia de anticuerpos dirigidos contra una mezcla de cardiolipina, lecitina y colesterol.

Se recurre, asimismo, a las pruebas coagulométricas del fenómeno "anticoagulante lúpico". Este fenómeno paradójico consiste en un alargamiento de las pruebas de la coagulación que presentan algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico. No hay hemorragias, sino trombosis. Estas técnicas ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción fosfolipídica del complejo activador de la protrombina en la cascada de la coagulación.

Sin embargo, la técnica más sensible es el enzimoinmunoensayo (ELISA) (desarrollado en el laboratorio de Hughes) que permite la detección directa de estos anticuerpos antifosfolipídicos.

Seguimos sin conocer el mecanismo patogénico del síndrome. Pero se cree que estos anticuerpos podrían producir los fenómenos trombóticos como consecuencia de su unión a los fosfolípidos de las membranas de las células endoteliales y de las plaquetas. Para esta unión se requiere, además, la intervención de β-2-glicoproteína I o apolipoproteína H. Esta proteína inhibe la vía intrínseca de la coagulación sanguínea y la agregación plaquetaria. La unión de los anticuerpos a esta proteína neutralizaría sus propiedades anticoagulantes y antiagregantes y predispondría al desarrollo de trombosis. Se ha demostrado, asimismo, que la protrombina y otras proteínas de la coagulación (proteínas C y S, fosfolipasa A_2, anexinas y otras) también participan en la patogenia de las trombosis.

Pocas enfermedades han merecido tanta atención en los últimos años como este síndrome de nombre confuso. Internistas, reumatólogos, obstetras, neurólogos, hematólogos, inmunólogos y otros muchos especialistas han unido sus esfuerzos en el esclarecimiento de esta entidad en la que prácticamente todos los órganos del cuerpo pueden verse afectados.

RICARD CERVERA y JOSEP FONT
Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Clínico
Barcelona

Juegos extremistas

Telómeros, telomerasa e integridad genómica y somática

En los años cuarenta, los trabajos de Hermann Müller y Bárbara McClintock indicaron la existencia de una estructura al final de los cromosomas que era esencial para su estabilidad. McClintock observó que los cromosomas que perdían sus extremos eran más inestables y tendían a fusionarse. A estas regiones terminales Müller las denominó *telómeros* (del griego, *telos*, final, y *meros*, parte).

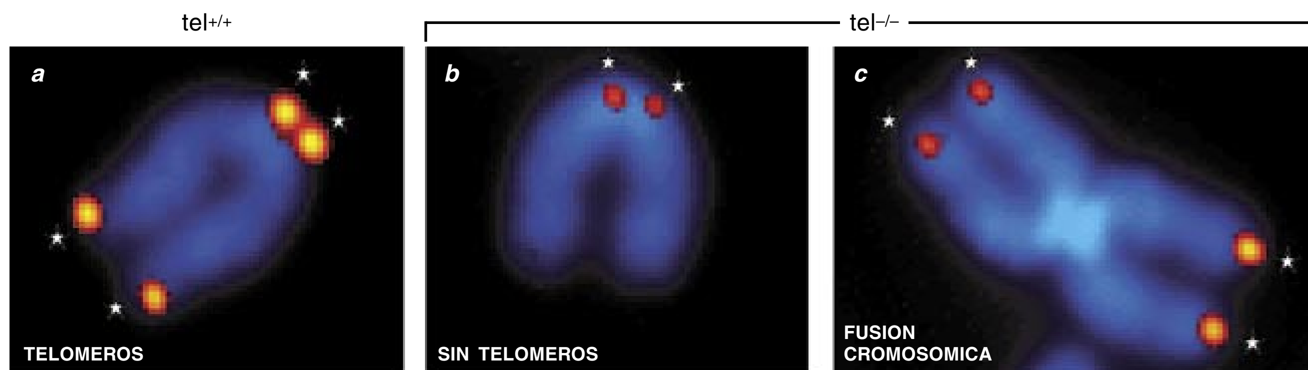
Sin embargo, hasta los setenta se desconoció la naturaleza de los telómeros. Secuenciados en el ciliado *Tetrahymena*, se determinó que consistían en repeticiones de la secuencia TTGGGG. En todos los vertebrados, los telómeros son repeticiones de una secuencia similar, TTAGGG. La repeticiones teloméricas constan de unas 15 kilobases en humanos y más de 80 kilobases en ratones. Estas secuencias repetidas se hallan asociadas con proteínas específicas de los telómeros.

Estos complejos terminales, decisivos para la integridad genómica, resultan determinantes en el crecimiento tumoral, el envejecimiento y la fertilidad.

Para comprender la importancia de los telómeros conviene reflexionar sobre el problema de la replicación de los extremos de una molécula de ADN lineal. En 1972 James Watson postuló que cada vez que un ADN lineal se duplicaba se perdían secuencias de sus extremos debido a que las ADN polimerasas no podían sintetizar ADN en ausencia de molécula cebadora. Por causa de ello, los cromosomas eucariotas perderían secuencias teloméricas con cada ciclo celular.

En 1990 se demostró que los telómeros se acortaban cada vez que las células se dividían, lo mismo *in vitro* que en el organismo. Se postuló que el acortamiento de los telómeros hasta dejarlos en longitudes críticas podría desencadenar la inestabilidad cromosómica y la muerte celular.

Importa, sin embargo, señalar que, en las células germinales, los telómeros permanecen estables. No es difícil imaginar que la transmisión del material genético en una especie se hallaría comprometida si las células germinales no compensaran la pérdida de secuencias teloméricas con cada división. Las células inmortales



Comparación entre los telómeros de un cromosoma de una célula de tipo silvestre ("wild-type") para la telomerasa (a) *y los telómeros de un cromosoma proveniente de animales sin telomerasa* (b). *En c se muestra una de las fusiones típicas detectadas en estas células. Las estrellas indican los telómeros al final de cada cromátida*

y las tumorales mantienen también los telómeros.

Según se ha propuesto, el mantenimiento de los telómeros en la línea germinal, así como en células inmortales y tumorales, permitiría su capacidad de división ilimitada. La identificación y caracterización de los mecanismos capaces de compensar el acortamiento telómerico en estos tipos celulares y tejidos constituye, pues, un campo de gran interés para entender la proliferación celular.

En *Tetrahymena*, un ciliado, se describió la existencia de una enzima capaz de sintetizar repeticiones teloméricas sobre oligonucleótidos cebadores que imitaban los telómeros. Se avanzó más. Se atribuyó a dicha enzima un papel crítico en el mantenimiento de los telómeros *in vivo*.

La enzima, que recibió el nombre de telomerasa, ha aparecido en la mayoría de los tipos celulares inmortales; falta, sin embargo, en los tejidos normales. Por una razón obvia: los segundos muestran acortamiento telomérico y capacidad proliferativa limitada y los primeros no. ¿Cuál es la naturaleza de esta enzima? La telomerasa es una transcriptasa inversa, es decir, sintetiza nuevas secuencias teloméricas utilizando como molde una molécula de ARN que forma parte integral de la enzima.

Merced al aislamiento reciente de los componentes del complejo telomerasa, se ha podido demostrar el papel de la enzima en el mantenimiento de los telómeros de mamíferos. En 1997 se generó una cepa de ratones privada del componente ARN de la telomerasa de ratón. Estos ratones, así como las células derivadas de ellos, carecen de actividad telomerasa y sufren acortamiento telomérico. El estudio de estos ratones ha servido para establecer el papel de la telomerasa y los telómeros en la estabilidad cromosómica e integridad genómica.

Las células de ratones sin telomerasa muestran 40 veces más alteraciones cromosómicas que las células de animales de tipo silvestre (“wild-type”). Dicho de otro modo, la actividad telomerasa resulta imprescindible para la estabilidad cromosómica.

Los ratones sin telomerasa evidencian una pérdida drástica de fertilidad en los machos y hembras de la sexta generación. En el caso de los machos, la infertilidad coincide con una ausencia total de espermátidas, causada por un incremento de la muerte celular programada, o apoptosis, y una disminución de la división celular.

No debe constituir ninguna sorpresa el hecho de que se resientan las células de la línea germinal en los ratones sin telomerasa; en ratones salvajes la línea germinal expresa altos niveles de telomerasa. Otros de los tipos celulares afectados en animales sin telomerasa son los sistemas inmunitario y hematopoyético; lo que induce a pensar en la necesidad de la telomerasa para el normal desenvolvimiento de los tejidos con un alto nivel de proliferación.

Podemos seleccionar en cultivos *in vitro* (o *ex vivo*) células inmortales, sin telomerasa. Las células inmortales que carecen de actividad telomerasa no tienen comprometida su capacidad proliferativa, ni su capacidad para formar tumores si se injertan en animales. ¿Significa esto que el mantenimiento de los telómeros no es esencial para el crecimiento inmortal o tumoral? Muy probablemente la situación sea más compleja. Cada día se ve más claro que las células inmortales tienen otras maneras de mantener los telómeros en ausencia de actividad telomerasa.

La identificación de los genes que están implicados en mecanismos alternativos de mantenimiento telomérico revisten máximo interés para entender y frenar el crecimiento inmortal y tumoral.

María Antonia Blasco
Departamento de Inmunología y Oncología,
Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Madrid

Proyecto TEN

Red paneuropea de tele-educación

En la raíz del proyecto TEN reside una idea muy simple, fundamento de cualquier modelo educativo o de formación. Se trata de la asimetría existente entre los flujos informativos que van del profesor a los alumnos y los que cursan en sentido inverso.

Del profesor al alumno el flujo se caracteriza por su elevado caudal informativo, por ser permanente durante todo el transcurso de una clase y por su destino múltiple. En la dirección contraria, el flujo es en cambio pequeño, ocasional y punto a punto.

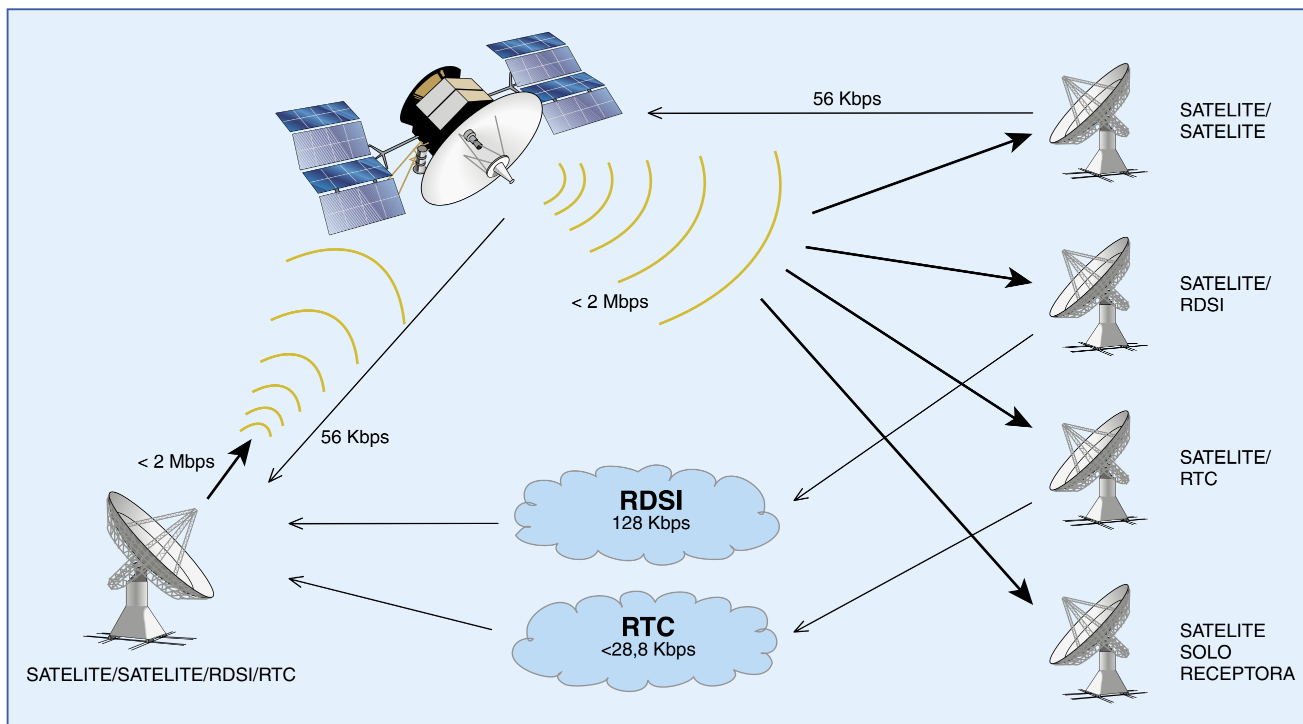
Tratando de plasmar este modelo teórico de comunicación en un sistema telemático, se llega a un esquema de funcionamiento que realiza una asignación asimétrica de los recursos de comunicación de acuerdo con el flujo en cada sentido. Dicho esquema consiste en una red de comunicaciones, con el aula desde donde el profesor imparte sus clases situada en la estación central emitiendo a través del satélite y las estaciones remotas conectadas mediante un canal de retorno a velocidad más baja, permitiendo así a los alumnos interaccionar en tiempo real y de forma remota con el profesor.

En septiembre de 1995, un consorcio integrado por quince universidades, compañías e instituciones de ocho países europeos presentó una propuesta dentro del Programa de Aplicaciones Telemáticas. Dicha propuesta se convirtió finalmente en el proyecto TEN (ET 1022). El principal logro de TEN fue la instalación de una red paneuropea de tele-enseñanza, basada en comunicaciones por satélite, y con nodos en Madrid (ES), Estoril (PT), Málaga (ES), Tesalónica (GR), Dublín (IE), Lovaina (BE) y Stafford (UK).

El sistema TEN está configurado como una red VSAT en estrella en donde se emplea una portadora de 512 kilobits por segundo para llevar a cabo la difusión a través del satélite de los cursos desde la estación central o aula del profesor hasta todas las estaciones remotas. Para permitir a los alumnos intervenir haciendo preguntas al profesor en tiempo real, el sistema TEN ofrece un canal de retorno. También se ofrece la posibilidad de contar para determinadas aplicaciones del sistema con estaciones remotas sin canal de retorno.

El sistema no requiere de la intervención de técnicos de estudio ni especialistas para el normal funcionamiento del mismo durante una clase. El manejo de la aplicación, fácil de aprender, se apoya en el desarrollo de un interfaz profesor/alumno.

La interfaz entre profesor y alumno es la apariencia de la pantalla que pueden ver el profesor en el ordenador desde el que imparte su clase, y todos los alumnos en las pantallas de gran tamaño o pizarras electrónicas que hay en todas las aulas conectadas al sistema. Este interfaz viene definido



Esquema técnico de funcionamiento de red VSAT

en la propia aplicación desarrollada en el proyecto TEN.

El sistema TEN presenta varias ventajas claras frente a soluciones competidoras. Recordaremos la rapidez de instalación o reconfiguración de una red, la independencia de las infraestructuras de comunicación locales y su número abierto de estaciones remotas conectadas al sistema. Además, al comparar el sistema TEN con un sistema basado en videoconferencia sobre RDSI, por ejemplo, se comprueba de manera inmediata que los costes de explotación de éste aumentan con el número de aulas remotas conectadas al sistema y con el número de horas de utilización, mientras que los del sistema TEN son insensibles a las fluctuaciones de ambas variables.

En enero comenzó una extensión del proyecto TEN, en la que junto a la inclusión de nuevas estaciones remotas en Francia, Polonia, Lituania, Hungría y la República Checa, se pretende también mejorar las capacidades pedagógicas del sistema, haciéndolo en la medida de lo posible transparente para profesores y alumnos cuando éstos lo utilizan en un entorno distribuido de enseñanza y formación.

LUIS GALLUD GILABERT
Fundesco,
Madrid

Avances en terapia génica

Nuevo vector

A lo largo del siglo hemos visto la aparición de nuevas formas de entender y practicar la medicina surgidas del desarrollo e implantación generalizada de la anestesia, la vacunación, los transplantes de órganos, el microscopio aplicado a cirugía, la tomografía computadorizada y los antibióticos.

La medicina se prepara ahora para dar un nuevo salto y entrar en la era de la terapia génica. Por tal se entiende la introducción de ácidos nucleicos en la célula con la modificación consiguiente de determinados fenómenos fisiopatológicos. Más que de terapia génica debiera hablarse de "transferencia génica". Los ácidos nucleicos inoculados pueden ser genes, segmentos de genes, oligonucleótidos o ácido ribonucleico (ARN).

La farmacoterapia al uso busca alterar el fenotipo celular o tisular, al intervenir sobre la fisiología o el metabolismo macromolecular (expresión de proteínas). La terapia génica actúa en un escalón anterior en la jerarquía de gobierno celular, el de los genes y sus mecanismos de regulación; ello le permite ofrecer una mayor especificidad de acción, mayores posibilidades en la prevención de enfermedades y mayor eficacia en la modulación de caracteres fenotípicos.

En un principio, se pensó en la terapia génica para curar enfermedades congénitas. Pero el enfoque ha cambiado para centrarse en terapias contra el cáncer y el sida, patologías donde podemos hallar múltiples defectos o dianas genéticos. En enfermedades de origen monogénico y en otras poligénicas, el refuerzo o la sustitución de uno o varios genes defectuosos por sus contrapartidas normales ha demostrado ya su eficacia *in vitro* y en animales de laboratorio.

Pese a esos éxitos iniciales, el reto lo sigue planteando la introducción celular de ácidos nucleicos. Necesitamos buenos métodos de transferencia, inocuos para el paciente y seguros para el entorno. La transferencia, también llamada transfección, consiste en la introducción de ácidos nucleicos en la célula con fines terapéuticos. La transferencia génica cuenta con una amplia batería de vectores, que podemos reducir a dos categorías, víricos y no víricos.

Se basan los primeros en virus naturales, modificados por ingeniería genética. En los vectores víricos se reforma el genoma del virus para incorporar el gen de interés. Luego, ese virus recombinante infecta las células diana, que, tras incorporar el gen en cuestión, lo expresarán.

Para introducir genes en las células, los vectores no víricos se basan en métodos químicos. Sirven de vehículo el fosfato de calcio, los agregados de lípidos o liposomas y diversos conjugados moleculares; también hay métodos físicos, como la electroporación y aceleradores de partículas.

Hasta la fecha, los vectores víricos han mostrado una eficacia mayor que los químicos y los físicos. No debe, pues, extrañarnos que sean los preferidos en los más de 200 ensayos clínicos de terapia génica que están desarrollándose en humanos. Esa ventaja se hace palmaria en las aplicaciones que requieren su administración directa al paciente. Mas, a pesar de su menor eficacia, los sistemas de transferencia génica no víricos han continuado su camino. Poseen otros atractivos.

De entrada una mayor seguridad teórica, al carecer de elementos genéticos víricos. Los liposomas y otros sistemas particulados se caracterizan por una baja inmunogenicidad, lo que redobla el interés para su aplicación *in vivo*.

Los liposomas catiónicos son vectores de características idóneas para un uso *in vitro* e *in vivo*. Aunque muestran un elevado rendimiento en ambas opciones, no se ha podido generalizar su empleo. Muchos preparados de liposomas catiónicos son tóxicos y, además, el suero acostumbra inactivarlos.

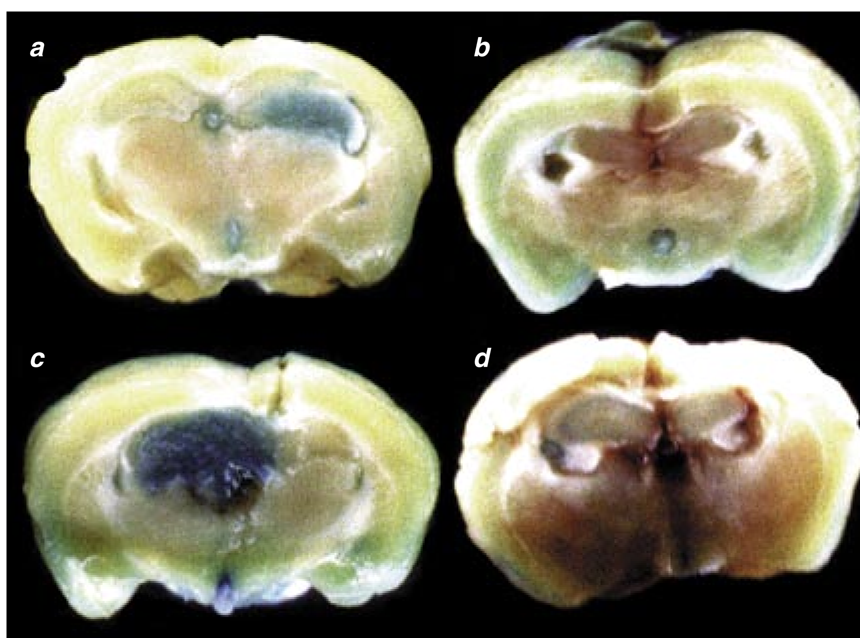
Nosotros hemos identificado un nuevo vector no vírico, APL PolyCat57 (Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL.), que puede aplicarse para transferencia de genes lo mismo *in vitro* que *in vivo*. Se trata de un compuesto poliamino-catiónico no lipídico. Logra niveles de transferencia génica superiores a los obtenidos por otros preparados de liposomas catiónicos. Por su baja toxicidad y estabilidad en el suero puede aplicarse *in vivo*. Por añadidura, además, la transferencia génica obtenida *in vivo* no desmerece de la alcanzada por vectores víricos.

Los polímeros poliamino-policatiónicos son polímeros no lipídicos y no peptídicos. Dotados de carga electrostática, cabía presumir en ellos una interacción espontánea con plásmidos de ADN. Para comprobarlo, incubamos plásmidos circulares de ADN con cantidades crecientes de diversos polímeros poliamino-policatiónicos en una solución tampón fisiológica. Analizamos luego la mezcla mediante electroforesis en gel de agarosa. Mediante tinción con bromuro de etidio se nos hizo evidente el modelo de migración seguido por el ADN en el gel.

La interacción entre polímero y plásmidos de ADN forma complejos de alto peso molecular, lo que retarda la migración del ADN durante la electroforesis. Si aumentábamos la concentración de polímero se retrasaba en pareja proporción la movilidad electroforética de los plásmidos. A una razón de 1 miligramo de plásmido por 111 nanogramos de polímero, el ADN permanecía atascado en el pocillo de carga del gel. De lo que se desprendía que el polímero podía unirse espontáneamente a plásmidos de ADN y formar complejos. (Dada la naturaleza catiónica del polímero, esta interacción ocurre probablemente por interacciones en las respectivas cargas electrostáticas.)

Las investigaciones preliminares realizadas con APL PolyCat57, pusieron de manifiesto la capacidad de nuestro polímero para la transfección *in vitro*. Para determinar dicha capacidad, empezamos por ensayar en células con varios genes marcadores en ausencia de suero. La proporción óptima entre polímero y ADN se estableció mediante transfección de la línea celular de sarcoma humano HT-1080 con diferentes concentraciones del polímero y del plásmido pcLUC4, que contiene el gen de la luciferasa. Transcurridas de 48 a 60 horas de la transfección, se midió la actividad de luciferasa en lisados celulares.

A modo de comparación se empleó en paralelo con la misma línea celular la lipofectamina. En el experimento se producía una mayor expresión del gen marcador si se empleaba el polímero que con cualquier concentración de lipofectamina. El rendimiento con el polímero fue mayor también en diversas líneas de carcinoma humano. Sin embargo, en la línea celular de



EFICACIA DEL POLIMERO APL PolyCat57, un nuevo vector no vírico. La secuencia fotográfica da muestra de su capacidad de transducción in vivo. *Para medir dicha potencia, se utilizaron coordenadas estereotácticas idénticas para la inducción de tumores y para la transferencia de genes. El adenovirus logró una transferencia eficiente de genes en tumores intracraneales* (a). *La expresión del gen marcador se observó principalmente en la región del sitio de inyección. Como comparación, se utilizó el vector no vírico lipofectamina asociado con un plásmido de ADN que codifica LacZ, lo cual resultó en una expresión del gen no detectable por tinción histoquímica en el SNC del ratón* (b). *La misma cantidad del plásmido con gen marcador, siendo ahora vector el polímero poliamino-catiónico sintético, resultó en una eficiente expresión* in situ (c)*, comparable a la expresión observada con el adenovirus. Como controles adicionales de estos experimentos, la tinción de LacZ fue negativa cuando se empleó un plásmido de ADN irrelevante o con el polímero poliamino-catiónico sintético por sí solo* (d).

VECTOR	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Retrovirus	Transducción del 1-30% de células diana, requiere células en división, transduce células hematopoyéticas, se integra en el genoma de células infectadas (larga duración en la expresión del transgén)	Inestable *in vivo*, capacidad de transportar 9-12 kilobases de ADN, se integra en el genoma de células infectadas
Adenovirus	Eficacia de transducción muy alta, no requiere proliferación celular, no se integra en el genoma de células infectadas	Estable *in vivo*, no transduce células hematopoyéticas, altamente inmunogénico, capacidad para transportar hasta 8 kilobases de ADN, no se integra en el genoma de células infectadas (corta duración en la expresión del transgén)
Virus adeno-asociado	Integración lenta en células que no se encuentran en división	Capacidad de transportar 5 kilobases de ADN, produce toxicidad celular, baja eficacia de transfección *in vivo*
Herpes virus simple	Infección de un amplio rango de tipos celulares, latencia, no se integra en el genoma de células infectadas	No se integra en el genoma de células infectadas (corta duración en la expresión del transgén), citotoxicidad.
Proteína de cubierta de adenovirus	No vírico (inocuo)	Difícil construcción
Plásmidos de ADN	No vírico (inocuo), fácil de construir, producir y usar	Baja frecuencia de integración, expresión temporal
Conjugados moleculares Liposomas	No vírico (inocuo), posibilidad de transportar más de 10 kilobases de ADN	Baja capacidad de transducción *in vivo*
	No vírico (inocuo), posibilidad de acarrear más de 10 Kb de ADN	Citotoxicidad en ciertos tipos celulares

fibroblastos de ratón NIH 3T3, el rendimiento obtenido con lipofectamina a concentración óptima no fue inferior al conseguido con el polímero. De lo anterior se infería que la superioridad del polímero *in vitro* es un fenómeno específico de ciertos tipos celulares.

Para comparar el rendimiento relativo de estos vectores *in vitro*, se realizaron dos análisis ulteriores. Se abordó primero cualitativa y correlativamente la eficiencia de la transducción con un plásmido que codifica la *proteína de fluorescencia verde*. Esta permite valorar la frecuencia de transducción en una población celular mediante la detección de fluorescencia por observación de preparados celulares bajo el microscopio. El polímero logró la transducción en una proporción de células bastante mayor que el liposoma de control. El estudio mediante citometría de flujo confirmó este hallazgo, demostrando una transducción del 37 por ciento de las células HT-1080 frente a un 18 por ciento logrado por la lipofectamina.

De acuerdo con dicho análisis de la proporción de células transfectadas, los mayores niveles de expresión de luciferasa obtenidos por el polímero representan no sólo un probable mayor número de células transducidas, sino también un mayor nivel de expresión en cada célula. Para determinar el interés general de este reactivo, se cribó una amplia gama de líneas celulares. El polímero mostró de forma persistente rendimientos semejantes o superiores (las más de las veces) a los logrados con el liposoma de control.

Además de valorar la eficiencia de la transferencia génica de APL PolyCat57, tratamos de determinar los efectos del polímero sobre la viabilidad celular en un abanico de concentraciones adecuadas para la transferencia génica.

Con ese fin expusimos células HT-1080 durante 48 horas a varias concentraciones del polímero; si éstas no superaban los 60 miligramos por mililitro, el polímero apenas produ-

cía algún efecto sobre la viabilidad celular. A concentraciones superiores, hubo una disminución lineal de la viabilidad celular, con supervivencia de sólo un 59 por ciento de las células a una dosis de 80 mg/ml.

En la transferencia *in vivo* con polímeros lipídicos policatiónicos se presentaba un obstáculo importante: al exponer estos agentes al suero se inhibía la transferencia de genes. ¿Significaba ello que las proteínas séricas presentaban también una barrera para la transferencia efectiva de genes? Para determinarlo, construimos complejos formados por el plásmido de ADN que codifica para la luciferasa (pcLuc4) y APL PolyCat57 o lipofectamina.

Recurrimos a esos complejos para transfectar la línea celular HT-1080 *in vitro*. Seguimos el proceso descrito, con la salvedad de que en esta ocasión se añadieron concentraciones crecientes de suero durante el período de transfección. Observamos que las concentraciones crecientes de suero producían una importante inhibición en la transferencia de genes mediada por lipofectamina. A una concentración de suero de 8 por ciento, la transfección del gen marcador se redujo aproximadamente un 20 por ciento en comparación con la transfección en ausencia de suero.

Por contra, las concentraciones de suero similares no ejercían efecto significativo en los niveles de expresión del gen marcador transducido con polímeros APL PolyCat57. Por tanto, el polímero APL PolyCat57 era resistente a la inhibición por suero, a diferencia de varias preparaciones de liposomas policatiónicos. Su estabilidad en presencia de proteínas séricas sugería que el compuesto poseía una eficiente capacidad de transducción *in vivo*. Nuestros experimentos lo confirmaron.

APL PolyCat57 constituye, pues, un óptimo vector no vírico para transferencia de genes *in vitro* e *in vivo*. Es hidrosoluble, fácilmente manejable y puede prepararse en condiciones estériles libre de endotoxinas. Más aún, el polímero poliamino-catiónico presenta poca toxicidad para células de mamífero en cultivo y alcanza una alta transfección de las mismas en comparación con otros vectores no víricos comerciales como la lipofectamina. Además, APL PolyCat57 mantiene altos niveles de transfección con una concentración de suero del 8 por ciento (la más alta concentración probada), lo que hace a este vector no vírico superior a sus competidores directos.

Nuestros experimentos *in vivo* han demostrado niveles de transducción comparables con los logrados por vectores víricos. Otras ventajas teóricas, en común con los liposomas, son la posibilidad de transfectar animales inmunocompetentes con igual eficacia tras administraciones repetidas y la capacidad de transporte de grandes piezas de ADN.

En conjunto, todas estas propiedades hacen del APL PolyCat57 un vector no vírico para transferencia genética muy atractivo de cara a aplicaciones futuras, tanto *in vitro* como *in vivo*. La carencia actual de vectores capaces de adquirir un alto índice de transferencia genética *in vivo* ha circunscrito la aplicación de terapia génica a aquellos tejidos que puedan ser manipulados en el tubo de ensayo. A pesar de que el desarrollo de vectores víricos, y en particular los adenovirus, ha hecho posible la transferencia *in vivo*, las limitaciones que los caracterizan frenan su empleo. Entre tales limitaciones se reseñan una reducida capacidad de carga para transportar insertos de ADN, amplio tropismo celular, una potente respuesta inflamatoria inducida por la expresión de proteínas víricas, corta duración de expresión del gen de interés y, muy importante, dificultad para repetir la administración de estos vectores en tratamientos cíclicos debido a una intensa respuesta inmunitaria.

La incorporación del polímero poliamino-catiónico sintético y otros vectores no víricos en el grupo de sistemas de transferencia de genes ofrece nuevas perspectivas a las dificultades que frenan a los vectores víricos y otros no víricos. Se trabaja en diversos modelos *in vivo* con el fin de examinar el potencial de este nuevo vector no vírico. Las propiedades únicas del polímero poliamino-catiónico sintético APL PolyCat57 amplían las opciones de la terapia génica para el uso de vectores no víricos. El avance continuo en el desarrollo de la "ciencia de la vectorología" permitirá que la terapia génica pueda desarrollarse clínicamente y llegue a ser, entonces sí, una realidad rutinaria de la nueva medicina molecular.

GUADALUPE BILBAO, JESÚS GÓMEZ-NAVARRO, JUAN LUIS CONTRERAS, COREY K. GOLDMAN y DAVID T. CURIEL
Programa de Terapia Génica, Universidad de Alabama en Birmingham

Insectos orfebres

Hubert Duprat comparte la inquietud de los apasionados de los gabinetes de curiosidades; la más asombrosa de sus obras es la que ha hecho realizar a larvas de tricópteros, insectos de los arroyos y las charcas. Las creaciones de Hubert, a medio camino entre el artefacto animal, la joya y la escultura, son fruto de la experimentación científica.

Los tricópteros, o fríganos, encierran sus larvas acuáticas en el interior de una envoltura protectora. Al llegar la ninfosis, el animal se metamorfosea dentro del estuche. El adulto se parece a una mariposa nocturna. Las larvas se recogen entre el mes de enero y el mes de abril en los arroyos de baja y de media montaña; se conservan después en un acuario, donde el agua está aireada, en movimiento y a –4 ºC. Este invierno artificial prolonga el período de construcción de la envoltura y retrasa la metamorfosis.

El estuche cumple diversas funciones. Por ser mineral, sirve de lastre al animal en las aguas en movimiento. En aguas remansadas, el aire que contiene hace flotar al animal. En la naturaleza, el estuche se prepara con arena, pequeños guijos, ramitas y restos de conchas. El arte de Hubert Duprat consiste en reemplazar los materiales naturales por materiales preciosos, obligando al animal a construir su estuche con pepitas de oro, turquesas, ópalos, perlas o pequeñas tijas de oro (los estuches miden un par de centímetros de largo).

El animal hilvana los materiales mediante un hilo de seda con el que tapiza el interior del tubo, y que va segregando en un movimiento helicoidal. Estando cada material en una cubeta distinta, el artista controla, según la duración de la estancia en tal o cual cubeta, la composición de los anillos de crecimiento del estuche. El animal no utiliza todos los materiales con la misma afinidad. Prefiere las perlas. Canaliza su habilidad constructiva hacia motivos estéticos.

Experiencias de este estilo se han intentado con anterioridad. François-Jules Pictet refiere en sus *Recherches pour servir à l'histoire et à l'anatomie des phryganides* (1834) "algunas pruebas para ver hasta qué punto es posible hacer trabajar a las especies con materiales que no son los suyos". Jean-Henri Fabre, en sus *Souvenirs entomologiques*, describe sus ensayos con *Limnephilus flavicornis*, a la que daba granos de arroz, quedando extasiado ante "la regularidad de la obra" resultante.

El entomólogo norteamericano Charles Brues observó fríganos en un río del norte de Nevada; allí los animales seleccionan ópalos de un color azul brillante. Resulta, pues, que los materiales no son elegidos sólo en función de su peso o su textura. Por último, el entomólogo francés Christian Denis ha estudiado las consecuencias de la alteración experimental del ambiente natural, por ejemplo, de la modificación del tamaño de los granos de arena o de la intensidad de la luz.

Arquitecto consumado, insecto constructor, ingeniero civil de su morada, el insecto artesano es alimento de la literatura entomológica. Al sumergir los fríganos en condiciones insólitas, H. Duprat determina un comportamiento nuevo. Pero, el precioso estuche del frígano, ¿es obra del insecto o del artista?

CHRISTIAN BESSON, Universidad de Borgoña



La generación de rayos X ultrabrillantes

Una radiación cuyo brillo multiplica mil millones de veces la luminosidad solar pone al descubierto un número notable de fenómenos científicos y técnicos

Massimo Altarelli, Fred Schlachter y Jane Cross

No se hablará mucho de ello, pero la construcción de fuentes brillantísimas de rayos X ha sido uno de los grandes éxitos de la ciencia y la técnica recientes. Estas instalaciones, cuyos componentes principales son enormes tubos circulares de cientos de metros de diámetro en los que se ha hecho el vacío, aceleran los electrones casi hasta la velocidad de la luz y emiten pulsos brillantes de radiación que permiten abordar la materia a escala atómica. Gracias a esta luz tan extraordinaria se han hecho descubrimientos preciosos sobre objetos y fenómenos muy dispares, de la estructura de las moléculas a las reacciones químicas complejas, pasando por semiconductores avanzados y materiales magnéticos.

Estos logros científicos han sido posibles gracias al avance, no menos espectacular, de la ingeniería. Si tomamos como vara de medir el brillo de dichas fuentes de rayos X, pocas técnicas habrán progresado con celeridad pareja desde principios de los años sesenta. Para ejemplificar el ritmo del progreso de la era de la información suele citarse la creciente velocidad de cálculo de los ordenadores. Pero el aumento del brillo de las fuentes de rayos X a lo largo del mismo período ha sido mucho más rápido.

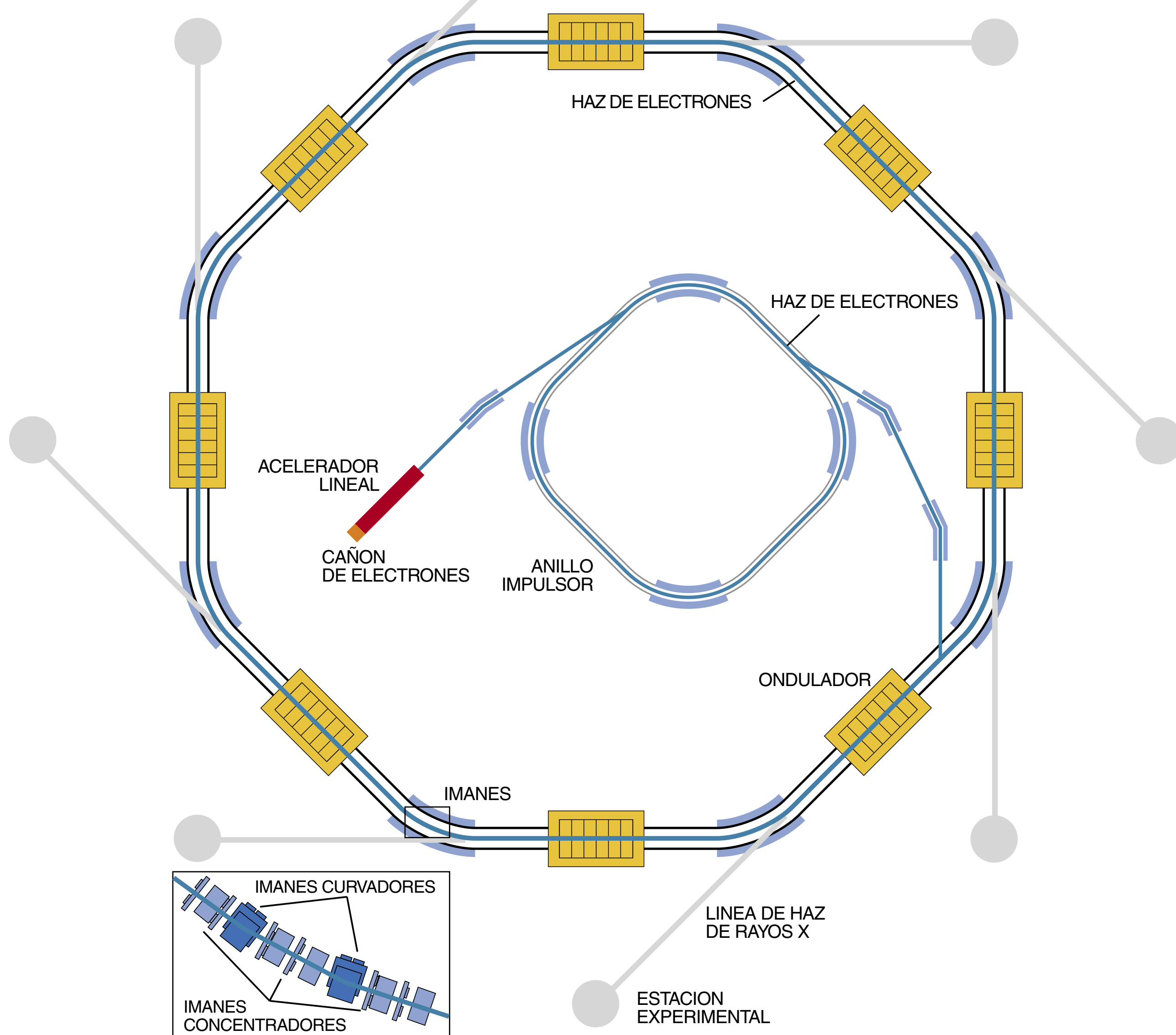
La postrera hornada de aparatos, de la que ocho han ido entrando en funcionamiento en los últimos cinco años (pronto se añadirán dos más), centuplica la luminosidad de la generación anterior y brilla mil millones de veces más que el Sol. Hay además 40 fuentes de la generación anterior.

1. ESTA IMAGEN DE DIFRACCION muestra cómo un pulso breve de radiación X brillantísima se dispersó al atravesar una muestra de mioglobina, molécula que se halla en el tejido muscular y que se encarga de absorber y secuestrar oxígeno. Se distinguen con nitidez las manchas de la radiación difractada y un diagrama de la intensidad de las que caen en la línea horizontal del patrón.

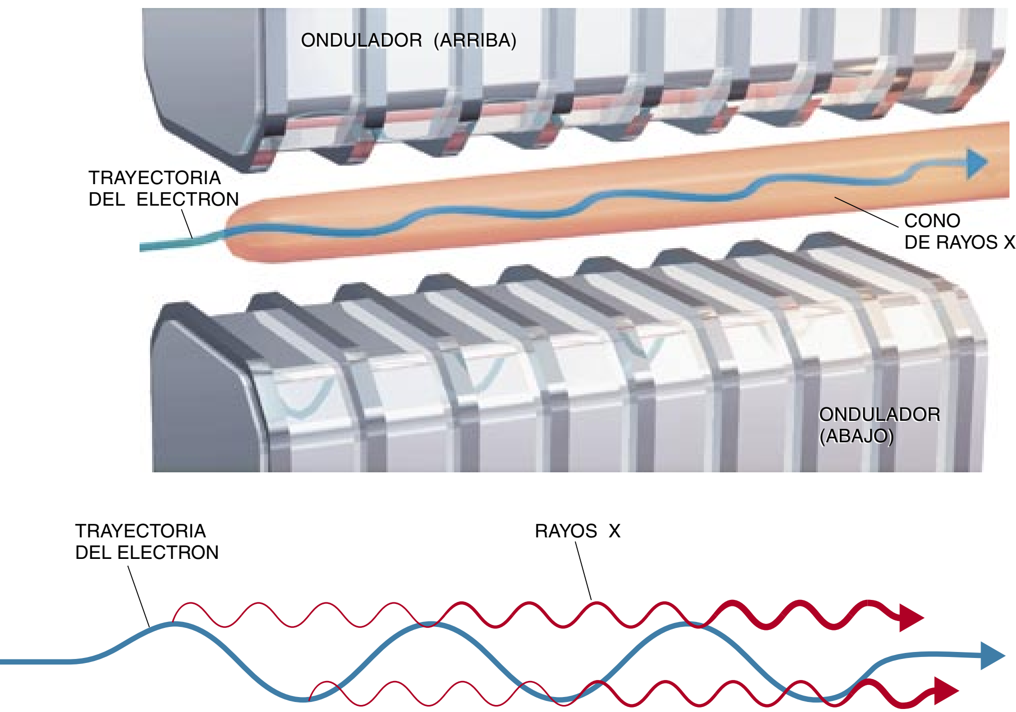
Ha espoleado esta proliferación de nuevas fuentes la perspectiva de que podamos ver la estructura, composición y enlaces químicos de semiconductores, proteínas y otros materiales.

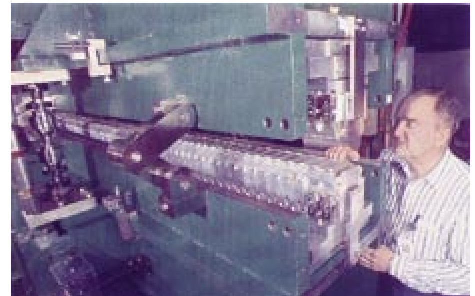
Cuando decimos que estos aparatos tienen un brillo asombroso queremos indicar, en pocas palabras, que sus rayos X salen de una fuente con un área transversal pequeñísima y que resplandecen en un cono muy estrecho. Los rayos X proceden de electrones que viajan en un pelotón no más ancho que un cabello humano. Los haces de rayos X que emiten tienen además una sección eficaz y una divergencia angular pequeñas; la radiación persiste, pues, concentrada. Para que el brillo sea alto, el haz debe tener una intensidad espectral elevada, es decir, debe estar compuesto por un número inmenso de fotones de un intervalo dado de longitudes de onda por unidad de tiempo.

Los haces de rayos X brillantes son esenciales en experimentos de interés. Hay situaciones en que, cuanto mayor sea el brillo, menores podrán ser los objetos sondeables. Y cuanto más brille una fuente, más estrecho será el intervalo de longitudes de onda que pueda seleccionarse en la práctica. Esta selectividad fina es útil, por ejemplo, si se quiere excitar una



2. EN EL ANILLO DE ALMACENAMIENTO una corriente de electrones circula casi a la velocidad de la luz durante muchas horas. Un acelerador lineal impulsa los electrones creados por un cañón de electrones hasta rozar la velocidad de la luz. De allí pasan a un ciclotrón pequeño, un anillo impulsor, que vuelve a aumentar su energía. Finalmente, se los inyecta en el anillo de almacenamiento, donde circulan en pelotones del grosor de un cabello, cada uno de los cuales crea un impulso de radiación electromagnética luminosísima mientras recorre cualquiera de las partes curvas de la órbita. Los principales elementos del anillo de almacenamiento que controlan el haz de electrones circulantes son unos imanes (*azules*) dispuestos en enrejado. Los imanes concentradores (*en detalle abajo a la izquierda*) mantienen a los electrones en unos pelotones finos, concentrados; los otros imanes del enrejado curvan la trayectoria de los electrones, lo que hace que se emita radiación. También la generan unos dispositivos magnéticos con un diseño especial, los onduladores (*amarillo*), instalados en las secciones rectas del anillo. Parte de la radiación de los imanes desviadores y casi toda o toda la de los onduladores sale del anillo por unos puertos tangenciales hacia unas líneas de haz por donde la radiación pasa a las estaciones de experimentación situadas alrededor del anillo (*círculos grises*).





3. EL ONDULADOR crea un campo magnético espacialmente alterno que tuerce las trayectorias de los electrones a un lado y a otro, muchas veces, para producir un haz de rayos X de brillo excepcional. Las ondas procedentes de puntos diferentes a lo largo de la trayectoria del electrón (*línea azul*) se superponen porque los rayos X se emiten en un cono estrecho (*rosa*). Sólo las ondas de ciertas frecuencias se superponen de manera tal que todos sus picos y valles se den en las mismas posiciones, circunstancia conocida como interferencia constructiva (*abajo a la izquierda*). Estas frecuencias se determinan ajustando el tamaño del vano entre las dos filas de imanes del ondulador (*arriba*).

molécula que absorba fuertemente en una frecuencia resonante.

Además de tener características deseables, la radiación procedente de los anillos de almacenamiento (designación técnica de estas instalaciones) abarca las longitudes de onda y las energías necesarias para investigar la estructura atómica y electrónica de la materia. Ambos atributos físicos determinan casi todas las propiedades fundamentales de un cuerpo, su resistencia, magnetismo, reactividad química, conductividad del calor y de la electricidad. Gracias a la última generación de fuentes de rayos X progresamos en el conocimiento del parásito de la malaria, la interferometría óptica, la catálisis o la manipulación de la materia a escala atómica, cuestiones todas ellas de primer rango.

Desde hace un siglo se sabe que las partículas dotadas de carga emiten radiación electromagnética cuando se aceleran, deceleran o cambian de dirección. Una partícula que se mueve en un círculo, aun a velocidad constante, está acelerada y emite sin cesar radiación de sincrotrón mientras sigue la órbita curva. Así se llama la radiación porque se observó por vez primera en un sincrotrón, un tipo de acelerador de partículas, hace 50 años. Se da también en la naturaleza; por ejemplo, en la nebulosa del Cangrejo, que emite rayos X porque allá los electrones se aceleran en unos campos magnéticos intensos hasta cerca de la velocidad de la luz.

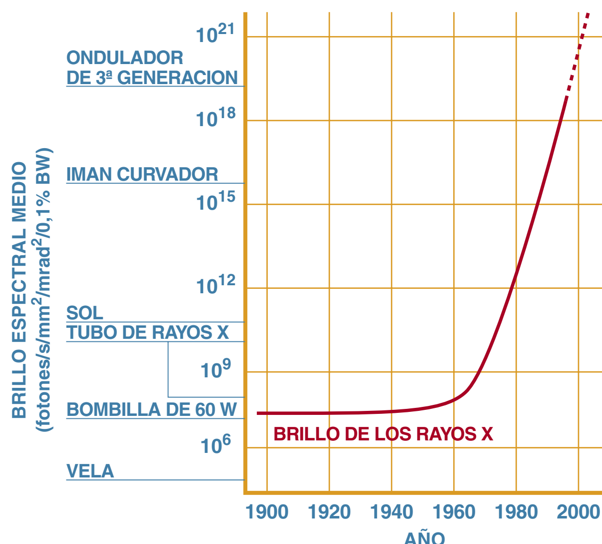
Un sincrotrón es una cámara de vacío, anular, de muchos kilómetros de perímetro. Está rodeada por imanes que doblan y concentran un haz de partículas cargadas, de forma que se mantengan en una misma trayectoria dentro de la cámara de vacío a medida que su energía aumenta. Cuando las partículas circulan mucho más despacio que la luz emiten una radiación débil, de una frecuencia baja y omnidireccional. Pero cuando se acercan a la velocidad de la luz, suben muchísimo la intensidad, frecuencia y direccionalidad de la radiación emitida, que sale por la tangente de la trayectoria circular de las partículas. Las emisiones adquieren particular intensidad si se trata de partículas sin apenas masa.

Para crear haces muy brillantes de radiación que puedan emplearse en investigación se recurre a los anillos de almacenamiento, un tipo especial de sincrotrón. Por ellos circulan partículas dotadas de carga, por lo normal electrones, a una velocidad constante y cercana a la de la luz, en la misma órbita durante horas. La velocidad la adquieren en otro acelerador, a menudo otro sincrotrón, antes de que se las inyecte en el anillo de almacenamiento. En la Fuente Avanzada de Luz (ALS) del Laboratorio Nacional Lawrence en Berkeley, los electrones giran a un 99,999996 por ciento de la velocidad de la luz; yendo tan deprisa, los efectos descritos por la teoría especial de la relatividad de Einstein les dan una masa unas 3000 veces mayor que en reposo.

A medida que giran en el anillo de almacenamiento emiten radiación de sincrotrón y pierden energía. Por esa razón hay que incluir las cavidades de radiofrecuencia, componentes especiales para compensar las pérdidas, pues establecen un campo electromagnético (una onda de radio) que acelera los electrones durante su viaje.

La cresta de cada onda proporciona energía a un pelotón de electrones. Este fenómeno ocurre una vez por cada ciclo de la onda de radio —500 millones de veces por segundo en la Fuente Avanzada de Luz— y dura unos 50 picosegundos (50×10^{-12} segundos). Los paquetes de electrones, no más gruesos que un pelo, moviéndose casi a la velocidad de la luz, no miden más de un centímetro de largo. Hay cientos de ellos en el anillo de almacenamiento a la vez, como perlas diminutas de un inmenso collar rotativo. Cada pelotón genera un destello brevísimo de radiación X cuando se desvía de la línea recta. Los anillos de almacenamiento producen así pulsos brillantes, frecuentes y sumamente breves de radiación X.

La radiación que emite un anillo de almacenamiento abarca el espectro



4. EL BRILLO DE RAYOS X ha aumentado espectacularmente desde que se empezó a explotar la radiación procedente de aceleradores de partículas (o radiación de sincrotrón) en los años sesenta. Todas las instalaciones sincrotrónicas son mucho más brillantes que las fuentes de rayos X habituales, pero las máquinas más reciente que incluyen unos dispositivos magnéticos, los onduladores, generan haces de rayos X cuyo brillo centuplica el de los obtenidos a partir de fuentes más antiguas.

electromagnético, de los infrarrojos a los rayos X. Mas, en la práctica, los físicos no aprovechan la luz visible que se desprende, porque hay láseres sintonizables que producen a esas longitudes de onda haces aún más brillantes. Ahora bien, en lo concerniente a las regiones de la luz ultravioleta y los rayos X, ninguna otra fuente práctica iguala la luminosidad de la radiación de sincrotrón.

Los anillos de almacenamiento dibujan una figura poligonal. Constan de unas 50 secciones rectas conectadas por tramos suavemente curvos. Poderosos electroimanes de dos tipos centran el haz; un tercer tipo curva la trayectoria de los electrones y, con ello, genera la radiación de sincrotrón.

En las secciones curvas la radiación de sincrotrón sale tangencialmente al haz de electrones. Cada sección presenta una o más "líneas de haz" asociadas.

Hubo que combinar varios factores para impulsar el salto de brillo de la última generación de anillos de almacenamiento. De entrada, pudo contarse con microprocesadores poderosos y baratos. Los instrumentos de diseño y los sistemas de control fundados en ellos permiten dibujar anteproyectos, esbozar modelos, construir y manejar la miríada de componentes y subsistemas de un anillo de almacenamiento.

Y hacerlo de forma que pueda controlarse con precisión el haz electrónico. Los técnicos pueden situar ese haz, fino como un pelo, con una exactitud igual a unas centésimas de su grosor. Este gobierno preciso mantiene muy estable el haz de electrones; si se moviese, el de rayos X que generara saldría emborronado y brillaría menos.

Otro factor clave lo han constituido los onduladores. De acuerdo con su nombre, tales aparatos determinan que el haz de electrones se tuerza a un lado y a otro, muchas veces y en unos metros. Recuérdese que un cambio de dirección —una forma de aceleración— provoca que el electrón emita radiación. Al forzar que el haz de electrones ejecute una serie de rápidos cambios de dirección, el ondulador le exprime la máxima radiación posible.

Las ondas de luz emitidas en cada cambio de dirección se superponen; se refuerzan o se anulan según cuáles sean sus longitudes de onda. El resultado final es que algunas de éstas se amplifican fuertemente. A esas longitudes de onda, la luz emerge en un cono estrecho y es parcialmente coherente; vale decir, las crestas y los valles de unas ondas y otras tienden a coincidir. En cierto aspecto, pues, se parece a la luz de un láser.

En el corazón del ondulador hay una doble hilera de imanes permanentes de gran intensidad, que crean, alternadamente, campos magnéticos dirigidos hacia arriba y hacia abajo, perpendiculares al haz de electrones. Ajustando el vano entre los campos que apuntan hacia arriba y los que apuntan hacia abajo se sintoniza el ondulador para que todas las emisiones caigan cerca de una frecuencia fundamental específica y de sus armónicos (múltiplos de esa frecuencia).

Gracias a las longitudes de onda cortas, el brillo espectacular y la coherencia parcial de los haces de rayos X generados por los nuevos anillos se están investigando objetos y fenómenos que, por mor de su tamaño u otras características, hubiera sido difícil, si no imposible, considerar un lustro atrás. Se trabaja en cientos de proyectos que aportan perspectivas únicas lo mismo sobre el rendimiento de los ensamblados ópticos que sobre la relación entre la estructura y la función biológica de proteínas que desempeñan en el cuerpo un papel fundamental.

Muchos de estos experimentos tienen en potencia repercusiones técnicas importantes; de otros se espera que esclarezcan problemas científicos persistentes. Los ejemplos que hemos escogido ilustran la aplicación de los anillos a la investigación sobre parásitos de la malaria, a técnicas que reduzcan el tamaño de los transistores en futuros circuitos integrados, al desarrollo de la catálisis en la superficie de un material, a la formación de imágenes del interior de muestras minúsculas sin destruirlas y al desciframiento de la dinámica de la molécula de mioglobina.

LAS FUENTES DE LUZ DE SINCROTRON DE ULTIMA GENERACION

NOMBRE	LUGAR	ENERGIA DE LOS ELECTRONES*	FUNCIONA DESDE
Instalación Europea de Radiación de Sincrotrón (ESRF)	Grenoble, Francia	6 GeV	1993
Fuente Avanzada de Luz (ALS)	Berkeley, Calif., EE.UU.	1,5–1,9 GeV	1993
Centro de Investigaciones de la Radiación de Sincrotrón (SRRC)	Hsinchu, Taiwan	1,5 GeV	1994
Elettra	Trieste, Italia	2,0–2,4 GeV	1995
Fuente de Luz de Pohang (PLS)	Pohang, Corea	2–2,5 GeV	1995
Fuente Avanzada de Fotones	Argonne, Ill., EE.UU.	7 GeV	1996
MAX II	Lund, Suecia	1,5 GeV	1997
Primavera-8	Nishi-Harima, Japón	8 GeV	1997
BESSY II	Berlín, Alemania	0,9–1,9 GeV	1998
Fuente Suiza de Luz (SLS)	Villigen, Suiza	2,4 GeV	2001

*La energía de los electrones determina el intervalo de energías de los fotones producidos por la fuente de luz; cuanto mayor sea la energía de los electrones, mayor será la de los fotones.

Entre las enfermedades causadas por un organismo, sólo la tuberculosis mata más que la malaria. La Organización Mundial de la Salud calcula que cada año ésta acaba con 2,7 millones de personas, niños en su mayoría. Sin una vacuna eficaz, la resistencia a los fármacos profilácticos va creciendo. En el Laboratorio Nacional Lawrence de Berkeley, Cathleen Magowan, con la colaboración de Werner Meyer-Ilse, John T. Brown y otros miembros del centro de óptica de rayos X, se sirve de la Fuente Avanzada de Luz para estudiar el ciclo biológico de *Plasmodium falciparum* en los eritrocitos. El más letal de los parásitos de la malaria, nuestro protozoo, transmitido por la hembra del mosquito *Anopheles*, invade los eritrocitos de la persona infectada. En ésta sigue ciclos de división asexual y propaga su progenie a nuevos glóbulos rojos. Instalado en el interior celular, el parásito digiere la hemoglobina en una vacuola alimentaria y extrae la mayoría de los aminoácidos que necesita para sobrevivir.

Magowan y sus compañeros se valen de un microscopio de transmisión; en él, un haz de rayos X atraviesa glóbulos rojos infectados y crea una imagen aumentada. Estudian varios estadios del ciclo biológico del parásito y observan qué efectos ejercen fármacos diversos; buscan el más eficaz y por qué lo sea. Emplean rayos X de una longitud de onda de 2,4 nanómetros y obtienen una resolución de cinco a 10 veces mejor de lo que se lograría con un microscopio óptico. Además de la pequeña longitud de onda de la iluminación, el contraste natural debido a la absorción de los rayos X permite ver estructuras diminutas de las células infectadas y, en particular, dentro de los propios parásitos. Con ello se resigue el desarrollo del parásito en su proceso de maduración.

MASSIMO ALTARELLI, FRED SCHLACHTER y JANE CROSS comparten un mismo interés por divulgar los resultados logrados en los centros de investigación financiados por el estado. Altarelli, experto en magnetismo y transiciones de fase, acaba de hacerse cargo de la fuente de luz Elettra de Trieste. Schlachter se incorporó al equipo de la Fuente Avanzada de Luz en 1989, por entonces aún en construcción. Se dedica al caos cuántico. Cross, antigua docente, ha publicado numerosas obras técnicas.

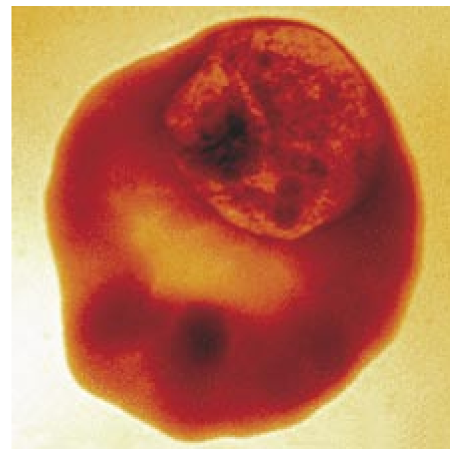
Podemos acudir al contraste natural de la absorción de rayos X para medir precisa y directamente la redistribución de masa dentro del parásito, lo que no puede hacerse con el microscopio óptico. Ejemplos importantes de esto son las anomalías de la vacuola alimentaria del parásito, donde se acumulan los nutrientes. La absorción de los rayos X ofrece el contraste gracias al cual Magowan ha seguido la redistribución de la hemoglobina desde el citoplasma del eritrocito hasta la vacuola alimentaria del parásito, en circunstancias normales y bajo un tratamiento farmacológico. Las medicinas que inhiben la digestión de la hemoglobina por las enzimas del parásito determinan que la vacuola alimentaria se hinche con hemoglobina sin digerir y acabe con el parásito. Estos estudios con rayos X podrían contribuir a la creación de novedosas medidas terapéuticas para el control de la malaria.

Los haces de rayos X brillantes y en parte coherentes podrían venir también en auxilio de la industria electrónica. Su negocio por excelencia es la fabricación de circuitos integrados ("chips"), cuya ejecución constituye un proceso de muchos pasos que crea e interconecta millones de transistores y forma complejos sistemas electrónicos en una pastilla de silicio. El centro del proceso es un ciclo de pasos fotolitográficos en los que se proyecta con luz ultravioleta la imagen de una máscara —una especie de cliché— en el recubrimiento fotosensible de una oblea de silicio.

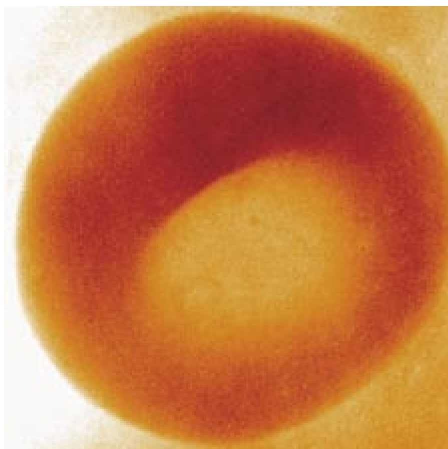
La longitud de onda de la luz que se emplee en la exposición determina la estructura menor que puede proyectarse y, por tanto, la densidad de transistores en el silicio. En estos momentos se imprimen rasgos de 0,25 micrometros por medio de luz ultravioleta de 0,248 micrometros, pero la industria piensa ya en chips con estructuras de 0,1 micrometros o menos. Para conseguirlo podríamos utilizar radiación del ultravioleta extremo (UVE), de una longitud de onda de unos 13 nanómetros y generada a buen seguro por un plasma producido por láser.

No obstante, los anillos de almacenamiento desempeñan un papel importante en la técnica de fabricación de circuitos integrados densísimos. En la litografía de proyección UVE habrá que utilizar espejos con recubrimientos multicapa para enfocar la radiación. (Sin ese recubrimiento, los espejos no reflejarían una cantidad suficiente de radiación UVE, que incide casi perpendicularmente en la superficie del espejo.) Para que el patrón se proyecte con la exactitud requerida sobre la oblea de silicio, el sistema óptico tiene que ser muy preciso y la superficie de la oblea muy plana. A su vez, semejante precisión demanda el concurso de métodos que comprueben los sistemas ópticos y descubran desperfectos inferiores al nanómetro (un espesor de cinco a diez átomos). Con los procedimientos de comprobación que emplean luz visible sería difícil conseguirlo. En cualquier caso, no podrían poner a prueba la cubierta multicapa.

Pero expertos del centro de óptica de rayos X y del departamento de ingeniería eléctrica y ciencia de la computación de la Universidad de California en Berkeley trabajan, en la Fuente Avanzada de Luz, en la elaboración de un método nuevo para medir el rendimiento de un sistema óptico. El procedimiento en cuestión emplea radiación UVE procedente del anillo de almacenamiento y se basa en la interferometría; en esta técnica óptica, muy sensible, se obtiene información mediante la recombinación de dos o más haces coherentes generados por la misma fuente. Sólo la radiación procedente de un anillo de almacenamiento de nueva generación puede proporcionar el haz que se necesita, estrecho y muy intenso, a las longitudes de onda de la UVE.



5. PARASITO DE LA MALARIA ofrecido con una nitidez desacostumbrada en esta imagen de rayos X (*arriba*) de un eritrocito infectado. En la fotografía de la derecha se ve una célula sana cuya imagen se ha tomado con la misma técnica.



Los haces de la interferometría siguen trayectorias distintas. O viajan de manera diferente. Un haz, al interaccionar con el objeto de estudio, sufre un desfase de sus ondas. (Un cambio de fase de 180 grados, por ejemplo, dejaría las crestas donde estaban los valles, y al revés.) El otro haz, mientras, sirve de referencia.

Cuando se juntan los dos haces, cuando se recombinan, cualquier cambio relativo de la fase —debido a las aberraciones del dispositivo óptico puesto a prueba— se manifiesta mediante un patrón de franjas luminosas y oscuras, que aparecen donde las ondas se interfieren constructiva o destructivamente. Guiado por esta idea, el grupo que encabeza Jeffrey Bokor está construyendo un interferómetro que divide la luz coherente de una fuente onduladora en dos haces. Uno se refleja en el sistema óptico que se ensaya y adquiere en sus fases información acerca de las cualidades del sistema. El segundo atraviesa un minúsculo orificio y produce un haz de referencia esférico. Estos trabajos han demostrado que se sabe hacer espejos idóneos para litografía de proyección a las longitudes de onda UVE. Con esa comprobación ha caído una de las mayores barreras que impedían insertar más transistores en los microcircuitos.

La radiación de sincrotrón brillante está impulsando nuestro conocimiento de los enlaces de átomos y moléculas con la superficie y del cambio operado en la estructura electrónica por causa de tal interacción. Saberlo es importante cuando se estudian la corrosión o la catálisis (la reacción acometida por dos agentes químicos instada por la presencia de un tercero). Ambos fenómenos revisten capital interés práctico. La catálisis interviene en la producción industrial de muchos compuestos.

Ninguno de estos fenómenos puede entenderse bien sin dominar la naturaleza del enlace de átomos o moléculas con una superficie. Para ello se requiere una sonda que observe la distribución de los electrones que establecen un enlace químico entre átomos. Esta visión "específicamente atómica" se hace realidad si nos servimos de una fuente de gran brillo y la técnica de espectroscopía de fluorescencia de rayos X.

Entre los primeros que han demostrado esa posibilidad citaremos un grupo de investigación que trabaja con la Fuente Avanzada; lo dirigen Anders Nilsson y Nial Wassdahl, de la Universidad de Upsala, y colabora con el centro de investigación de IBM de Almaden. Este estudio del enlace químico entre el nitrógeno molecular (N_2) y una superficie de níquel ha revolucionado nuestra concepción del enlace en superficie.

Se sabe que la molécula de nitrógeno no "se aplana" en la superficie de níquel, sino que está "de pie" en ella. En otras palabras, sólo uno de los átomos de nitrógeno del par molecular se enlaza a la superficie; el otro sobresale de ella. Por ser mucho más débil el enlace con la superficie que el enlace interno entre los átomos de nitrógeno, se daba por sentado que la presencia de la superficie apenas si afectaba a la molécula; podía así considerarse que ésta era una unidad simétrica de dos átomos de nitrógeno esencialmente iguales. Pero se ha encontrado que los orbitales electrónicos del nitrógeno sufren grandes cambios a causa de la adsorción, lo que provoca que los dos átomos tengan unas estructuras electrónicas locales muy distintas y que se debilite el enlace intramolecular (N-N). Entender cómo y por qué se produce la disociación podría ser una pieza clave para aumentar la eficacia de la síntesis del amoníaco en la fabricación de abonos y de otras moléculas nitrogenadas, porque en el proceso actual el paso que la limita es la disociación del N_2 en dos átomos de nitrógeno sueltos.

Con la Fuente Avanzada los expertos sondearon las diferencias de nivel energético de la capa interna de electrones de los dos átomos de nitrógeno. (La diferencia de nivel energético denota la diferencia en la energía que se necesita para extraer un electrón de un átomo o de una molécula.) Ajustando la energía de los fotones que llegaban a la muestra, excitaron selectivamente los electrones de uno o de otro de estos átomos de nitrógeno y no los de la superficie de níquel donde estaba adsorbida la molécula. La información acerca de la estructura de las capas electrónicas exteriores estaba en los rayos X de fluorescencia emitidos cuando los átomos excitados volvían a su estado fundamental.

Para este experimento hacía falta una fuente muy intensa porque la espectroscopía de rayos X de fluorescencia sólo da alrededor de un fotón emitido por cada mil absorbidos. Se requería capacidad para producir rayos X con un espectro muy estrecho y así excitar selectivamente sólo un átomo de nitrógeno de los dos de la molécula de N_2.

En la formación de imágenes por contraste de fase descubrimos otra aplicación potencial de los haces de brillo intensísimo. Con rayos X se realizó hace poco. Lo logró el grupo de Anatoly Snigirev en la Instalación Europea de Radiación de Sincrotrón. Su éxito abre el camino a la formación inocua de imágenes de muestras biológicas, minerales y metalúrgicas con resolución micrométrica. Ese mismo grupo se ha servido de la técnica para tomar unas asombrosas imágenes transversales de la rodilla de un mosquito.

La formación de imágenes mediante rayos X suele basarse en el contraste por absorción. En las radiografías médicas se produce el contraste que resalta los componentes del objeto examinado porque ciertos materiales (en particular los compuestos por elementos de bajo número atómico, como el carbono, el nitrógeno y el oxígeno) son más transparentes que otros a los rayos X.

Pero los objetos integrados por átomos más pesados, que tienen una densidad mayor de electrones, absorben los rayos X. En una radiografía común, los huesos destacan porque proyectan una sombra más pronunciada en la película que los tejidos menos densos circundantes. No resulta, pues, apropiado el contraste por absorción, cuando la muestra se compone sólo de átomos de número atómico bajo.

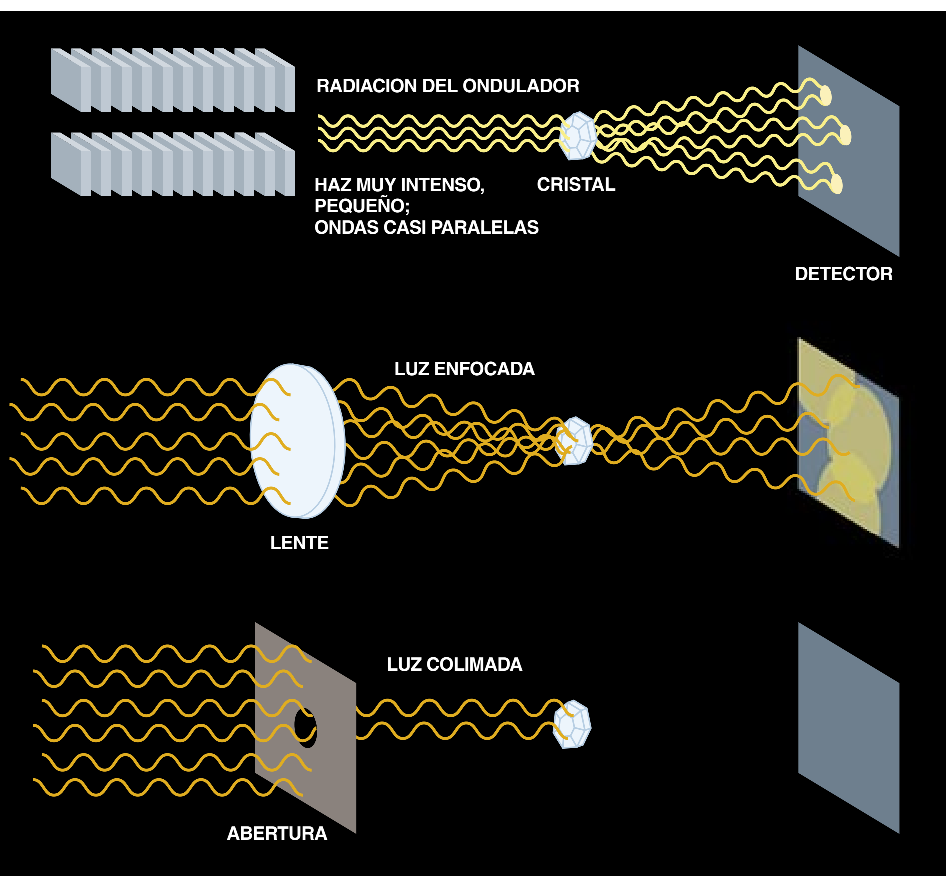
La formación de imágenes por contraste de fase no se basa en las variaciones de absorción, sino en las de los índices de refracción de las diferentes sustancias de la muestra. El índice de refracción de un material determina la desviación de la dirección de un rayo cuando

Con mayor luminosidad que la estrella más brillante

El brillo no es sólo la intensidad de la luz. Mide también el grado de concentración de la luz en un área y un ángulo emisores pequeños. Dos fuentes pueden radiar la misma cantidad de luz. Ahora bien, brillará más aquella de la que salga la luz de un área pequeña y esté colimada, es decir, brille en un cono estrecho. Así, un láser no sólo es más brillante que una bombilla, sino más incluso que el Sol, que es muy grande y radia la luz por igual en todas las direcciones.

Un brillo elevado no sólo requiere una fuente de dimensiones pequeñas y un grado de colimación alto, sino también un flujo espectral alto. Con ese lenguaje técnico se alude a la emisión de muchos fotones por segundo en un intervalo de longitudes de onda dado. Un haz brillante es también, al menos parcialmente, coherente; dicho de otro modo, dos ondas separadas aunque simultáneas pueden interferirse, propiedad que reviste sumo interés en numerosas aplicaciones.

El brillo es una propiedad intrínseca de una fuente de luz. Parecerá quizá verosímil que se pueda aumentar enfocando el haz en un punto pequeño con una lente o un espejo curvo. Pero así se aumenta la divergencia del haz (se pierde colimación) y no se refuerza, por tanto, el brillo. O podría disminuirse la mancha luminosa sin aumentar la divergencia por medio de una apertura minúscula, pero con ello se reduciría el flujo (el número de fotones por segundo) de la muestra, con lo que el brillo tampoco aumentaría. —*M.A., F.S. y J.C.*



6. EL BRILLO de un haz no se puede mejorar. Cuando un haz brillante de un ondulador cae sobre un cristal, crea un patrón de manchas de difracción nítidas y separadas (*arriba*). Con una lente puede enfocarse un haz menos brillante (*centro*), pero entonces lo que se gana en tamaño del haz se pierde en divergencia. Los fotones convergen en el cristal y divergen tras él; se producen entonces unas manchas de difracción grandes y superpuestas que contienen mucha menos información sobre el cristal. (En general, puede agrandarse o estrecharse el haz, pero el producto del tamaño de su sección transversal y el ángulo de divergencia en cada plano son constantes.) Con una apertura puede crearse un haz menor sin incrementar la divergencia (*abajo*). El problema en este caso estriba en el oscurecimiento; la difracción resultante es difícil de detectar y descubre, pues, pocos datos.

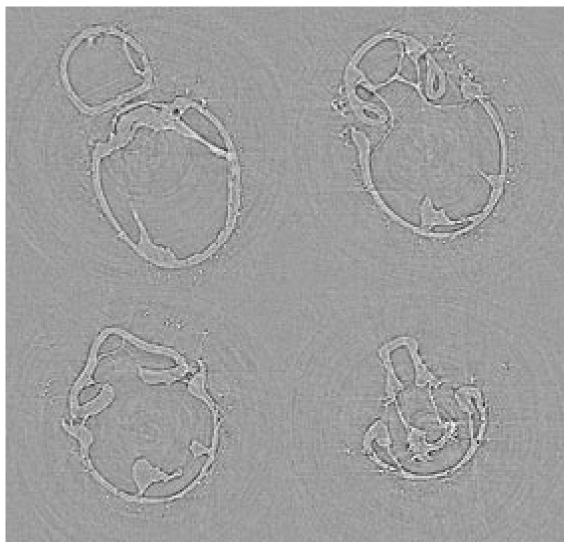
penetra en él. Por lo que concierne a los rayos X, las diferencias de los índices de refracción de los distintos medios son muy pequeñas, como mucho una parte en 100.000, aunque suficientes para aprovecharlas en la formación de imágenes.

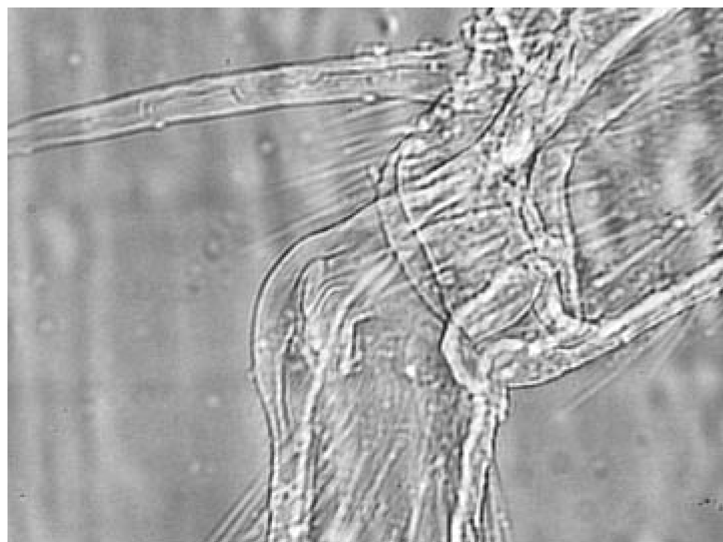
El principio básico de la formación de imágenes por contraste de fase con rayos X de longitud de onda corta es el mismo de la holografía en línea. Un haz coherente procedente de una fuente luminosísima atraviesa un espécimen poco denso. Diferentes secciones del frente de onda de los rayos X se desvían más o menos según las pequeñas variaciones de los índices de refracción. Piénsese primero en lo que acontece cerca de los bordes de la muestra; los rayos que pasan junto a la misma no se refractan, pero los que la atraviesan se desvían ligeramente y se demoran respecto a los que no se han desviado. A cierta distancia tras la muestra, los distintos conjuntos de frentes de onda se superponen y, como proceden de un haz coherente, se interfieren. Se crean, pues, las características bandas de diferente intensidad de un patrón de interferencia. Registradas por un detector, perfilan el contorno exterior de la muestra. El mismo tipo de interferencia se itera en las interfases internas entre las regiones de la muestra con índices de refracción diferentes. Esta técnica nos ofrece la posibilidad de hacer “cortes” tomográficos a través de la muestra, parecidos a los de un barrido de la tomografía computarizada médica, mediante la reconstrucción de una serie de imágenes tomadas mientras se hacía rotar la muestra para exponerla desde ángulos diferentes.

Los haces brillantes de rayos X están iluminando también viejos misterios científicos. Aludimos al comportamiento nanosegundo a nanosegundo de las proteínas, moléculas de tanta importancia biológica. Biólogos y compañías farmacéuticas piden cada vez más fuentes de luz, dado el peso de los polipéptidos en el conocimiento de la vida y de la enfermedad y en la elaboración de nuevas medicinas.

Para dilucidar el comportamiento de las proteínas se recurre a la cristalografía macromolecular, importante aplicación de la radiación de sincrotrón gracias a la cual podemos localizar los muchos miles de átomos que constituyen las proteínas, los virus y otras macromoléculas biológicas.

En esencia, la información obtenida con esos estudios es una imagen





7. EN ESTA RODILLA DE MOSQUITO —la imagen fue tomada por un microscopio de rayos X de contraste de fases— se ven detalles anatómicos de sólo unos micrometros de tamaño pese a que no hay en ella materiales tan densos como los huesos de los vertebrados. Las vistas tomográficas de varias secciones transversales de la rodilla de mosquito se reconstruyeron con un ordenador a partir de imágenes tomadas desde ángulos diferentes (*izquierda*).

estática, una "foto fija" de las posiciones atómicas en las macromoléculas. Pero las proteínas no son ni estáticas ni rígidas; sufren complejas reordenaciones estructurales mientras cumplen su función biológica. La medición y comprensión de estos cambios es todavía terreno por roturar, pero todo indica que con las nuevas instalaciones de brillo intensísimo el progreso está asegurado.

A este respecto, Michael Wulff, con la colaboración de Keith Moffatt, ha seguido las rápidas reordenaciones estructurales de la mioglobina, proteína del tejido muscular que se encarga de la absorción y secuestro del oxígeno. El resultado ha sido una especie de película, donde cada fotograma ha sido tomado por un impulso de rayos X de un nanosegundo, que exhibe los cambios operados por la mioglobina durante un milisegundo. Se investigan ahora los cambios estructurales gracias a los cuales una molécula de oxígeno entra o sale de la especie de jaula que hay en el interior de la molécula de mioglobina.

La intensidad de las fuentes de luz de la última generación es tal, que en un solo pulso se encierran fotones suficientes para generar un fotograma de rayos X (en realidad, un patrón de difracción) que servirá para reconstruir la configuración de la proteína. Para seguir las reordenaciones estructurales de la molécula de mioglobina durante la liberación y reenlace del monóxido de carbono, un depurado dispositivo electrónico controla la llegada de un pulso de láser que dura menos de un nanosegundo. El pulso rompe el enlace químico entre la molécula de oxígeno y el lugar del hemo, la zona de la molécula de mioglobina que contiene hierro. En los experimentos se reemplaza el oxígeno con monóxido de carbono, pues es más probable que el CO se desprenda del sitio hemo al absorber un fotón de láser.

Una vez el pulso de láser disparase la liberación fotoquímica del CO, transcurría un breve intervalo antes de que sacase la "foto" de rayos X. Se repitió el experimento muchas veces; en cada ocasión, con un intervalo un poco más largo entre el pulso de láser y el fotograma. Juntando todos los fotogramas, se creó una película de los cambios estructurales sucedidos nanosegundo a nanosegundo. La película mostró que, a unos nanosegundos tras el principio de la reacción, la molécula de CO está a cuatro angstroms del átomo de hierro, que se encuentra en el centro de la parte que contiene hierro de una molécula de mioglobina y donde estaba al principio enlazada. Además, en ese instante el CO ha girado 90 grados con respecto a su orientación original. En esta posición de "espera", el monóxido puede aguardar cientos de nanosegundos hasta que la configuración del entorno le permita abandonar la proteína y quedar disponible para participar en las reacciones químicas que aporten la energía necesitada por la contracción muscular.

Por primera vez se ha podido observar, entiéndase al pie de la letra, el comportamiento temporal de un proceso biológico-molecular dinámico. Semejante hito abre el camino al conocimiento —con detalle atómico— de la cinética y la dinámica de otras reacciones importantes en las que participen proteínas.

Estas aplicaciones son sólo un breve muestrario de las que están haciendo avanzar, y en algunos casos han revolucionando, campos enteros de la ciencia y la técnica. Con el tiempo estos progresos llevarán a la demanda de una generación aún más avanzada de fuentes de luz.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

RADIACIÓN DE SINCROTRÓN. Herman Winick, en *Investigación y Ciencia*, n.º 136, págs. 38-48, enero de 1988.

MICROSCOPIOS DE RAYOS X. Malcolm R. Howells, Janos Kirz y David Sayre en *Investigación y Ciencia*, n.º 175, págs. 52-59, abril de 1991.

Hay información sobre las fuentes de luz de todo el mundo en los sitios de la World Wide Web de la Fuente de Luz Avanzada y de la Instalación Europea de Radiación de Sincrotrón: www-als.lbl.gov y www. esrf.fr, respectivamente. La Fuente Avanzada mantiene además un sitio interactivo sobre la estructura de los materiales orientado a la docencia; se encuentra en www.lbl. gov/ MicroWorlds.

Opalos y cristales fotónicos

La fabricación de ópalos artificiales a partir de microsferas de sílice ha abierto el camino para la obtención de cristales de luz, base del futuro desarrollo de la fotónica

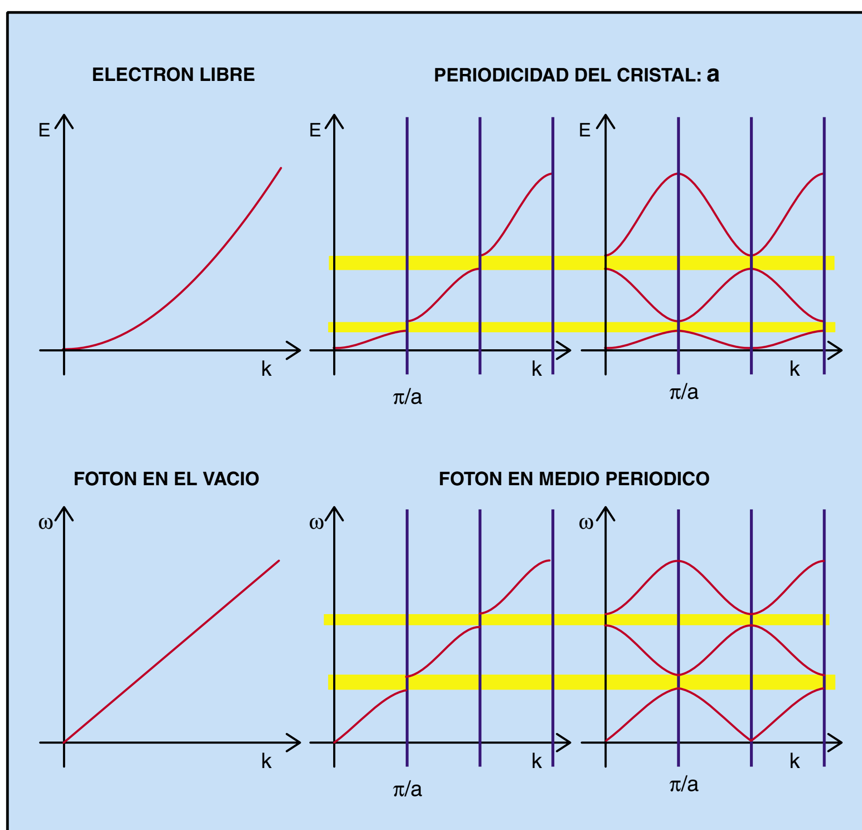
Francisco J. Meseguer, Ceferino López, Hernán Míguez, Joaquín Requena y José Serafín Moya

La historia de la humanidad es la historia del dominio de la naturaleza y del descubrimiento de nuevos materiales. Para satisfacer sus necesidades, el hombre, desde la Edad de Piedra hasta nuestros días, se ha servido de estos materiales para fabricar herramientas e inventar ingenios que mejoraran su modo de vida.

En nuestro siglo, la investigación y la técnica se han centrado en el control de las propiedades electrónicas de los materiales. El progreso en física de semiconductores llevó a la invención del transistor y otros dispositivos que han revolucionado la industria electrónica.

Desde hace diez años se viene pugnando con un nuevo reto: el control directo de las propiedades ópticas de los materiales, sin alterar las electrónicas. Para ello se recurre no sólo a las propiedades intrínsecas del material en cuestión, sino también a propiedades emergentes de la estructuración del mismo. Tal es el caso de la fibra óptica. Al estructurar un material transparente de forma fibrilar, éste guía la luz por su interior. Ocurre así porque la fibra óptica posee un índice de refracción mayor que el entorno; la luz se guía por el interior mediante un efecto de reflexión total en las paredes de la fibra.

Pero el ejemplo paradigmático de este desafío lo encontramos en los cristales fotónicos. Ellos garantizan el control pleno, la modificación de las propiedades ópticas de un material sin alterar su naturaleza.

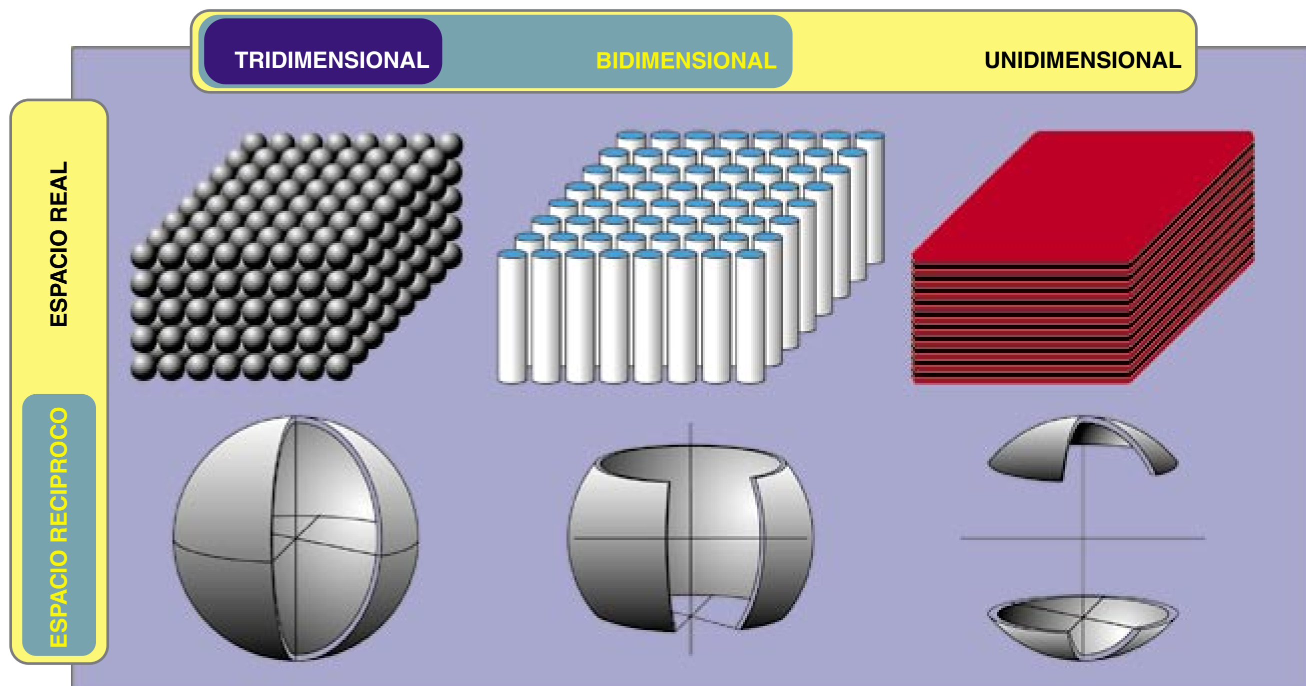


1. DIAGRAMAS DE BANDAS de electrones en sólidos (*arriba*) y de fotones en cristales fotónicos (*abajo*). Los dos esquemas de la izquierda muestran el caso del electrón y del fotón libres. Los dos de la derecha ilustran las modificaciones de las relaciones de dispersión para el electrón en un sólido y para el fotón en un cristal fotónico con la apertura de las franjas de frecuencias prohibidas. La dispersión se manifiesta en la curva de energía en función del vector de onda.

En un primer prototipo, el material escogido se llenaba de agujeros periódicamente distribuidos en las tres direcciones del espacio. En razón de la alternancia entre agujeros y material, se modulaba el índice de refracción, con la difracción consiguiente. De ello resultaba que el material se tornaba opaco en determinadas franjas de longitudes de onda. Además, había que lograr que la distancia entre agujeros fuera del mismo orden que la longitud de onda de los fotones cuya propagación se quería suprimir.

A los nuevos materiales de ese modo creados se les denominó cristales fotónicos, en razón de la similaridad entre el comportamiento de los electrones en sólidos cristalinos ordinarios (cristales electrónicos) y el de los fotones en los nuevos materiales.

Antes de describir los cristales fotónicos, recordemos los aspectos básicos de los cristales de electrones. Por cristal electrónico se entiende la repetición periódica de unidades básicas que están constituidas por átomos o moléculas en las tres direcciones del espacio. En virtud de la



2. CRISTALES FOTONICOS de una, dos y tres dimensiones. La serie superior muestra la estructura en el espacio real; la inferior, la topología en el espacio recíproco. Los cristales fotónicos unidimensionales pueden fabricarse para todo el espectro electromagnético; para el rango visible en concreto se emplea en óptica desde hace mucho tiempo con el nombre de reflector de Bragg. Pueden fabricarse cristales fotónicos bidimensionales en un amplio rango de frecuencias, incluida la zona visible del espectro, aunque entonces se requiere una técnica refinada como la fotolitográfica. Pero los cristales fotónicos más interesantes son los tridimensionales.

periodicidad, los niveles electrónicos del cristal se restringen a franjas de energía delimitadas, las bandas de energía permitidas. Entre éstas se hallan los intervalos de banda (*band gaps*), franjas de energía prohibidas en donde no hay niveles electrónicos.

En el cristal fotónico las unidades básicas que se repiten no son átomos o moléculas, sino partículas o medios dieléctricos macroscópicos. En los cristales fotónicos la periodicidad provoca también la aparición de determinadas franjas de frecuencias que le están prohibidas a la onda electromagnética. Dicho de otro modo, el fotón no puede propagarse por el cristal.

La similitud entre cristales electrónicos y fotónicos radica en la equivalencia formal de la ecuación de ondas, que gobierna la propagación de las ondas electromagnéticas en cualquier medio, con la ecuación de Schrödinger, que gobierna los estados de energía de los electrones.

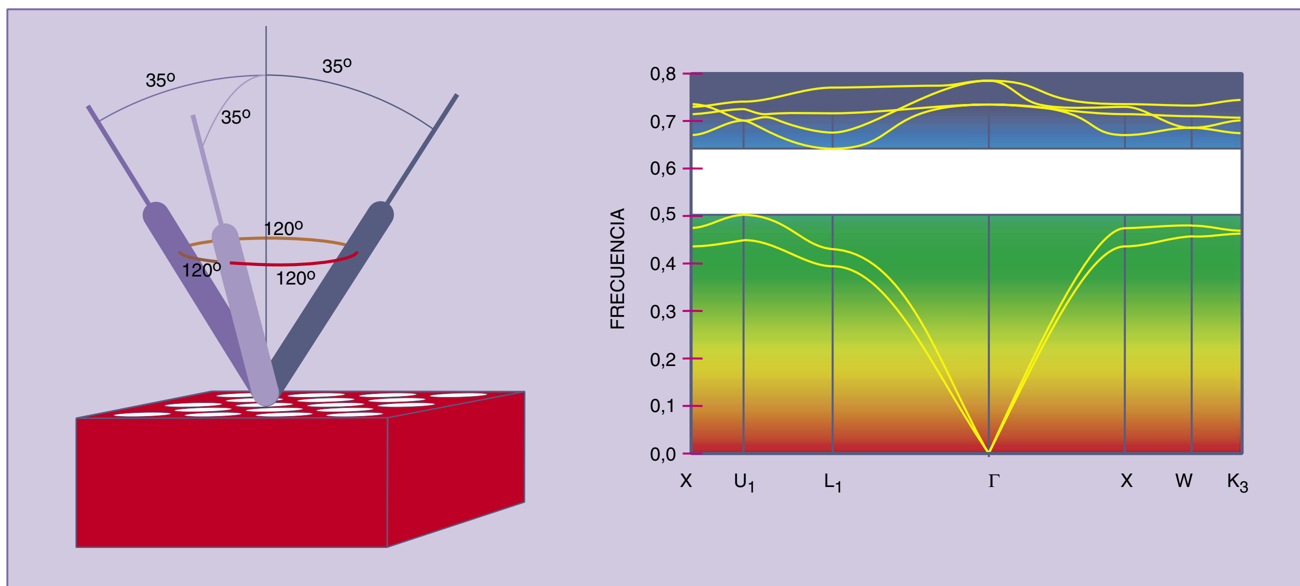
Cuando los electrones se encuentran en el interior de un cristal, interactúan con un potencial eléctrico, creado por la red de átomos, que varía periódicamente en distancias interatómicas, del orden de angstrom (simbolizado por Å, equivale a 10^{-10} metros). A esta modulación periódica se debe la interferencia destructiva de la onda asociada al electrón, lo que determina que ciertas bandas de energía no estén disponibles para la propagación de los electrones.

En un cristal fotónico la constante dieléctrica desempeña un papel análogo al del potencial eléctrico en un sólido. El índice de refracción varía periódicamente en el espacio tridimensional con un período del orden de longitud de onda de los fotones λ. Se produce un efecto de difracción de la onda luminosa que se propaga por el material, apareciendo intervalos de banda prohibidos para fotones de determinada energía. Por tanto, el haz de luz cuya energía caiga dentro de estos intervalos de banda no podrá propagarse por el cristal; lo reflejará el cristal fotónico.

En breve, del mismo modo que en un cristal electrónico las franjas de energía prohibidas se producen como consecuencia de una modulación periódica del potencial electrónico, en los cristales fotónicos es la modulación de la constante dieléctrica (o, si se desea, el índice de refracción) la que provoca la aparición de franjas de frecuencias que están prohibidas para la propagación de los fotones.

Pese a sus estrechos paralelismos, entre el sistema electrónico y el fotónico median diferencias capitales, que radican, sobre todo, en la naturaleza de las ondas asociadas a ambas partículas elementales. Mientras que en el electrón la onda que lo describe es escalar y, por tanto, lo es toda la teoría que la gobierna, la onda asociada al fotón tiene un carácter vectorial, es decir, presenta una determinada polarización. De ello se desprende que las condiciones para la aparición de un

FRANCISCO J. MESEGUER, CEFERINO LOPEZ, HERNAN MIGUEZ, JOAQUIN REQUENA y JOSE SERAFIN MOYA pertenecen al Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (CSIC). Meseguer, López y Míguez, también de la Unidad Asociada del CSIC en la Universidad Politécnica de Valencia, han venido trabajando en sistemas semiconductores de baja dimensionalidad y lanzado una nueva línea de investigación en cristales de ondas. Moya y Requena se ha centrado en materiales cerámicos avanzados.



3. DESCRIPCION ESQUEMATICA del proceso de fabricación del primer material tridimensional con intervalo prohibido de banda fotónico completo: la yablonovita (*izquierda*). En cada uno de los agujeros grabados en la cara superior de un material de alto índice de refracción, se perforan, mediante una broca, tres agujeros inclinados 35,26º respecto de la normal. A la derecha se ofrece el diagrama de bandas de este material, que presenta un intervalo prohibido de bandas completo en el rango de las microondas.

intervalo de frecuencias prohibido para cualquier polarización de la luz sean más restrictivas que para la aparición de un franja prohibida en un cristal electrónico.

En los cristales fotónicos, los intervalos de banda que surgen ante una determinada polarización no tienen por qué coincidir con los de la polarización complementaria. Si no hay un rango de frecuencias prohibidas común a todas las direcciones de propagación, el material presenta un pseudointervalo. Mientras que los materiales de intervalo genuino (*complete band gap*) se dirían óptimos para la técnica de láseres, los de pseudointervalo pueden emplearse como espejos selectores de frecuencias.

La escalabilidad, ausente en los cristales electrónicos, es propiedad distintiva de cristales fotónicos. A diferencia de los fotones, los electrones poseen una masa en reposo finita no nula, que los dota de una longitud de onda característica (la longitud de onda de De Broglie) asociada con su energía; hace ésta que se manifieste su naturaleza ondulatoria cuando el sistema con el que interactúa presenta una periodicidad similar. La aparición de bandas electrónicas en un sólido requiere necesariamente que el potencial electrónico creado por los átomos de la red tenga un período del orden de la longitud de onda de De Broglie de los electrones (en el caso de los semiconductores es del orden de decenas de angstrom).

Sin embargo, la aparición de bandas fotónicas en un cristal fotónico tiene lugar siempre que exista una adecuada modulación del índice de refracción (n), cualquiera que sea el valor de la periodicidad. La modulación es eficaz para los fotones cuya longitud de onda es del mismo rango que el período de la modulación del índice de refracción del cristal fotónico.

Si la periodicidad en la modulación del índice de refracción es del orden de metros, los efectos de cristal fotónico aparecerán para la radiación electromagnética cuya longitud de onda sea de metros; es decir, para las ondas de radio. Pero si la periodicidad de n es de varias micras, las bandas fotónicas prohibidas se situarán en la franja electromagnética cuya longitud de onda tenga valores del orden de las micras; es decir, el infrarrojo. Los dos ejemplos de cristal fotónico en el infrarrojo y en la zona de las ondas de radio son idénticos. Lo que ocurre es que el segundo es como el primero a menor escala. Por eso decimos que los cristales fotónicos son escalables.

La presencia de intervalos de banda en semiconductores ha posibilitado alcanzar aplicaciones espectaculares en diodos, transistores, detectores, láseres y otros. La creación de materiales con un intervalo de banda fotónico provocaría una revolución similar.

Un ejemplo de las novedosas posibilidades que abren los cristales fotónicos lo tenemos en la separación entre propiedades electrónicas y fotónicas. Hasta ahora, las propiedades ópticas y electrónicas de los materiales eran, en esencia, dos aspectos de una misma realidad. El color de los materiales estaba determinado por su estructura electrónica. Pero el descubrimiento de los cristales fotónicos ha permitido separar entre propiedades ópticas y estructura electrónica.

Un material puede tener un determinado color, reflejar cierto rango de longitudes de onda, sin necesidad de provocar una transición electrónica que lo induzca. Los espejos que se fabricaran con técnica propia de cristales fotónicos no sufrirían pérdidas, al no hallarse involucrado ningún proceso de absorción óptica. Sin proceso de absorción, tampoco habría efectos de calentamiento, como ocurre en los espejos metálicos. No necesitamos ponderar la importancia que reviste esa posibilidad en el diseño de espejos que deben soportar niveles de radiación altísimos; por ejemplo, en las cavidades de los láseres.

Por otra parte, podrían combinarse los fenómenos asociados a las transiciones electrónicas (absorción y emisión ópticas) con propiedades ópticas derivadas del cristal fotónico, para

así fabricar materiales híbridos de cristal electrónico y cristal fotónico. En cuyo caso, las propiedades ópticas del cristal electrónico se hallarían condicionadas por las del fotónico. Una de las aplicaciones prácticas de ese hipotético sistema híbrido la tendríamos en los láseres libres de pérdidas, láseres cuyo rendimiento se acercaría a la unidad. Veamos con mayor detenimiento esa hipótesis.

El funcionamiento de un láser se basa en la emisión estimulada, que es coherente. Su rendimiento nos lo da la razón de intensidades entre la emisión estimulada y la emisión total (estimulada más espontánea). Se produce una emisión estimulada cuando hay inversión de población, es decir, cuando el número de electrones en el nivel excitado es mayor que la cantidad de ellos en el nivel fundamental. En condiciones normales, el nivel excitado baja al fundamental mediante la emisión espontánea, o fluorescencia; debido a la rapidez con que los electrones se desexcitan, el número de los instalados en el nivel superior es mucho menor que en el fundamental.

Para provocar la inversión de población de electrones, la emisión láser, es preciso que la rapidez de bombeo, el llenado de nivel excitado, supere la velocidad con que los electrones se desexcitan de forma espontánea. Se requiere la aplicación de altas potencias de excitación para que un material fluorescente emita radiación láser. Además, y debido a que una gran parte de los electrones se pierde en la emisión espontánea, con los láseres típicos se obtiene un rendimiento muy por debajo de la unidad.

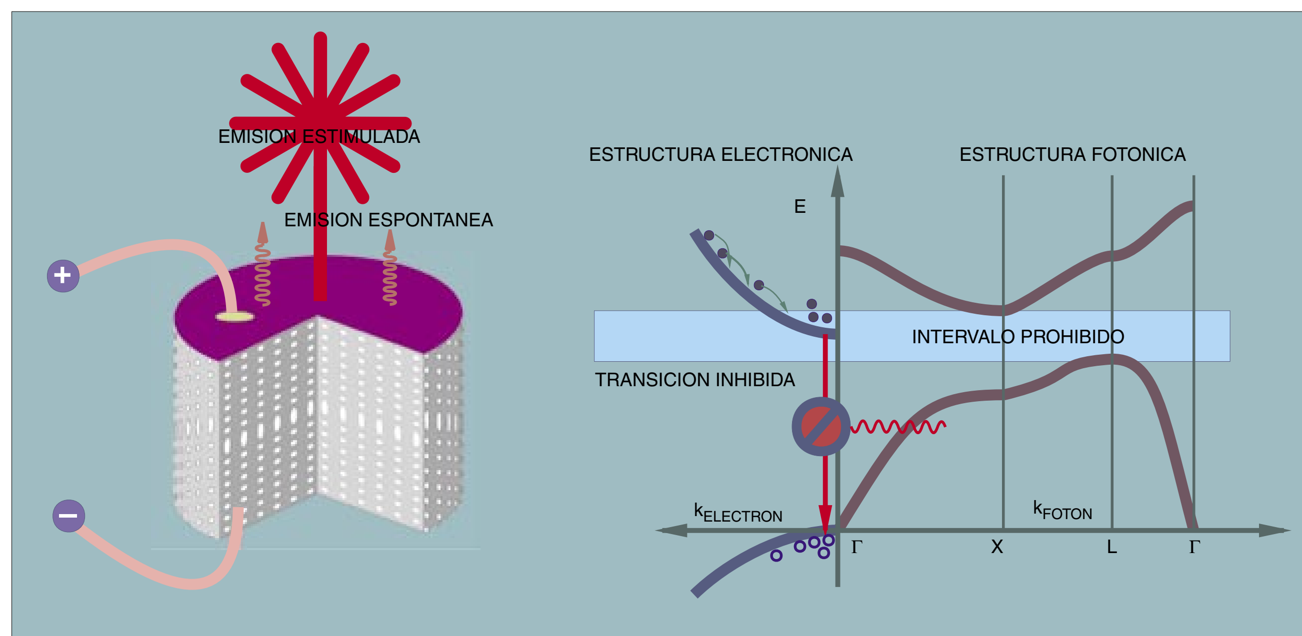
Si se construyese un cuerpo híbrido formado por un material láser —digamos, un semiconductor— y un cristal fotónico, se podría inhibir la emisión espontánea y favorecer, por ende, la inversión de población con una potencia de excitación mucho menor y con el resultado de que toda la emisión sería láser. Para ello habría que hacer coincidir la franja de frecuencias prohibidas del intervalo fotónico con la frecuencia de desexcitación de un material láser.

Ante la perspectiva de sus aplicaciones potenciales, existe una febril carrera en los laboratorios de materiales de todo el mundo por conseguir cristales fotónicos en el rango visible e infrarrojo del espectro electromagnético. Si bien el esfuerzo mayor sigue concentrado en sus fundamentos teóricos, la experimentación ha avanzado bastante en la fabricación de cristales fotónicos que actúan en la zona de las microondas.

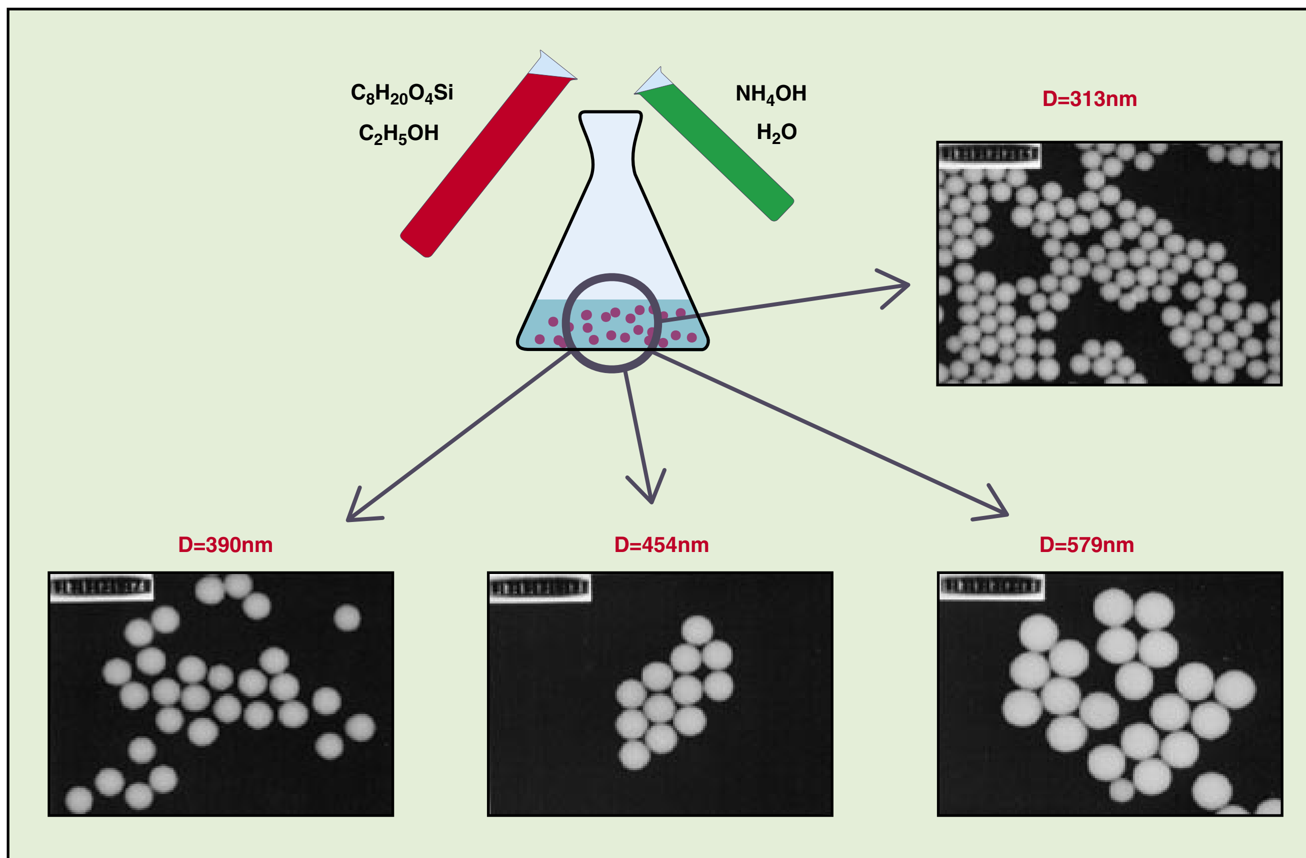
No se han logrado todavía cristales fotónicos tridimensionales con intervalo prohibido de banda en las zonas visible o infrarroja del espectro. Resulta sumamente difícil, desde el punto de vista técnico, conseguir modulaciones drásticas del índice de refracción en las tres direcciones del espacio y cuya periodicidad se sitúe por debajo de la micra.

Los cristales fotónicos que actúan en la zona visible del espectro electromagnético muestran irisaciones causadas por la difracción de la luz debido a la modulación periódica del índice de refracción. Se trata de un fenómeno de difracción que podemos observar en la propia naturaleza. Las alas de algunos coleópteros presentan una estructura en la que se alternan capas de bajo y alto índice de refracción (cristales fotónicos unidimensionales), razón de sus brillantes colores. En el mundo mineral, ciertas piedras semipreciosas naturales, los ópalos, están formadas por una ordenación periódica tridimensional de micropartículas esféricas de sílice (SiO_2).

Tomando por modelo los ópalos naturales, se han obtenido en el laboratorio ordenaciones de partículas coloidales submicrométricas, que se comportan como cristales fotónicos tridimensionales. La síntesis de partículas submicrométricas con forma y tamaño controlado es una técnica conocida en química coloidal. Uno de los procedimientos habituales, el método de Stöber-Fink-Bohn, consiste en la hidrólisis de alcóxidos de silicio en medio alcohólico y su posterior polimerización en forma de cadenas de silicio-oxígeno. Por esta vía se



4. INHIBICION de la emisión espontánea en un sistema híbrido de material luminiscente y de material con intervalo de bandas fotónico. A la izquierda se muestra un modelo de material emisor al que se le ha dado estructura de cristal fotónico tridimensional. En el dibujo de la derecha se ilustran las bandas electrónicas del cristal semiconductor ordinario y las bandas fotónicas del cristal fotónico.



5. PROCESO DE SINTESIS de partículas de sílice. Se esquematiza el método de síntesis de Stöber-Fink-Bohn utilizado en dicho procedimiento y se muestran algunas imágenes de microscopía electrónica de transmisión de las partículas obtenidas donde se aprecia la igualdad de tamaños y la esfericidad de las mismas.

obtienen partículas esféricas densas y uniformes de sílice amorfa en el rango entre 0,01 y 1 micrometros. Las partículas así sintetizadas presentan el mismo tamaño.

El ordenamiento cristalino de las partículas se realiza por sedimentación. Sobre un substrato especular, pulido hasta tener una rugosidad inferior a la décima parte del diámetro de la esfera, las partículas suspendidas van sedimentándose por gravedad. La ordenación semeja la disposición que adquiriría un conjunto de canicas idénticas en una caja. Con una salvedad, las partículas están sumergidas en agua y su peso neto —peso menos fuerza de flotación— iguala la fuerza caótica inducida por la energía térmica. Es decir, la partícula esférica, al caer, rebota muchas veces en el fondo de la cubeta, o sobre las otras partículas ya depositadas, antes de detenerse.

Las partículas buscan así la posición de mayor estabilidad energética y se alcanza una ordenación cristalina muy notable. De esta forma, se obtiene un sedimento en el fondo de la cubeta que, al secarse y retirarse del substrato en el que creció, presenta una estructura y propiedades ópticas similares a las de los ópalos naturales.

La deposición de partículas en las condiciones indicadas se puede tomar como ejemplo a gran escala para un crecimiento de cristales en que las partículas esféricas desempeñaran el papel de los átomos. En particular responde al modelo ideado en 1982 por S. F. Edwards y D. R. Wilkinson. Desde su creación, no se había encontrado ningún sistema real que se comportara de acuerdo con el modelo. El estudio de la sedimentación de esferas para la fabricación de ópalos artificiales proporcionó a R. C. Salvarezza los datos necesarios con que lograr la primera corroboración experimental de la hipótesis propuesta.

Gracias a los tamaños de los "átomos" de los ópalos artificiales podemos caracterizar la calidad de los cristales fotónicos mediante técnicas de microscopía electrónica, de fuerzas u otras. Pero no basta la caracterización de la cara superior para determinar la estructura cristalina tridimensional del ópalo artificial. Dicho ordenamiento puede corresponder a la cara (111) de una simetría cristalina cúbica centrada en las caras (*fcc* en el argot cristalográfico), a la cara (001) de una simetría hexagonal compacta (*hcp*) o a una mezcla de ambas. Para determinar la estructura tridimensional hay que desentrañar la morfología interna, que nos revelará que el ordenamiento tiene lugar en una estructura *fcc* tridimensional.

El ordenamiento cristalino de esferas duras, esferas sin interacción, ha despertado siempre un enorme interés. (Las partículas de sílice que constituyen el ópalo pertenecen a esa categoría.) Todavía afirman los manuales de estado sólido que este ordenamiento en forma compacta puede realizarse con igual probabilidad en un sistema cúbico (*fcc*) que en un sistema hexagonal (*hcp*), porque la energía de formación para ambas estructuras es idéntica. Pero las simulaciones por ordenador acaban de mostrar que el ordenamiento de esferas duras en una estructura cristalina *fcc* es, por razones entrópicas,

ligeramente más estable que en una estructura *hcp*. Se trata de un resultado que adquiere su importancia en los cristales fotónicos obtenidos con ópalos artificiales; la simetría *fcc* favorece la aparición de un intervalo prohibido de banda fotónico completo, con las posibilidades técnicas que tal propiedad encierra.

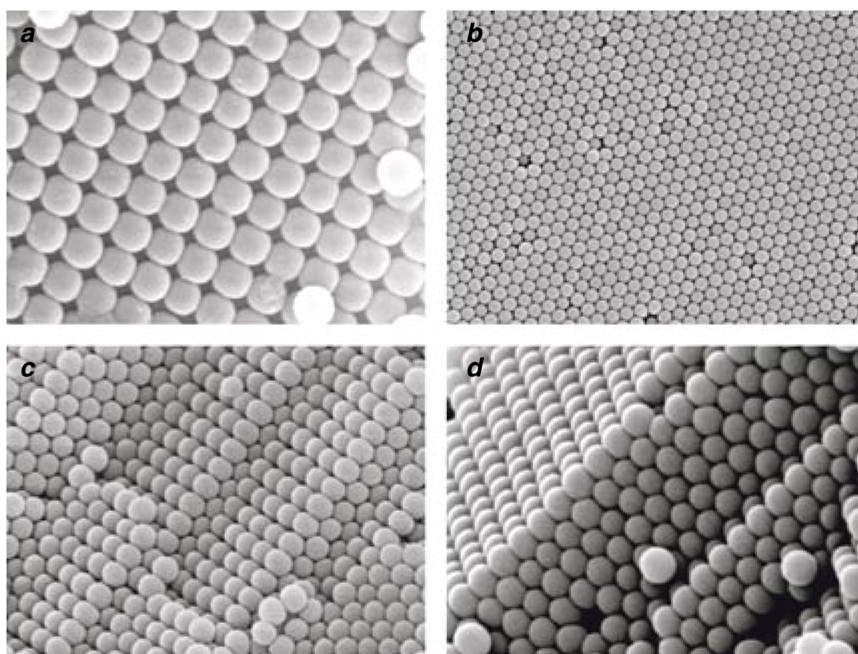
La estructura ordenada de las partículas ("átomos" en el ópalo artificial) permite observar efectos de difracción de la radiación electromagnética en distintas regiones del espectro, determinadas por los diámetros de las esferas. A simple vista, al incidir luz blanca sobre un ópalo artificial se observa que refleja un color distinto para cada ángulo de incidencia. La estructura opalina obtenida por sedimentación de partículas de sílice, lo que los ceramistas denominan *muestra en verde*, tiene el inconveniente de no poseer una buena estabilidad mecánica. Se trata de un material que se deshace fácilmente porque las fuerzas que unen las partículas entre sí son débiles.

Para proporcionar estabilidad mecánica, y modificar las propiedades ópticas de los ópalos, se somete el material a un proceso de sinterización. En este tratamiento térmico importa, amén de la temperatura, el tiempo. En las varias horas que dura, con el aumento de temperatura van apareciendo modificaciones en la estructura físico-química de las partículas que forman el ópalo.

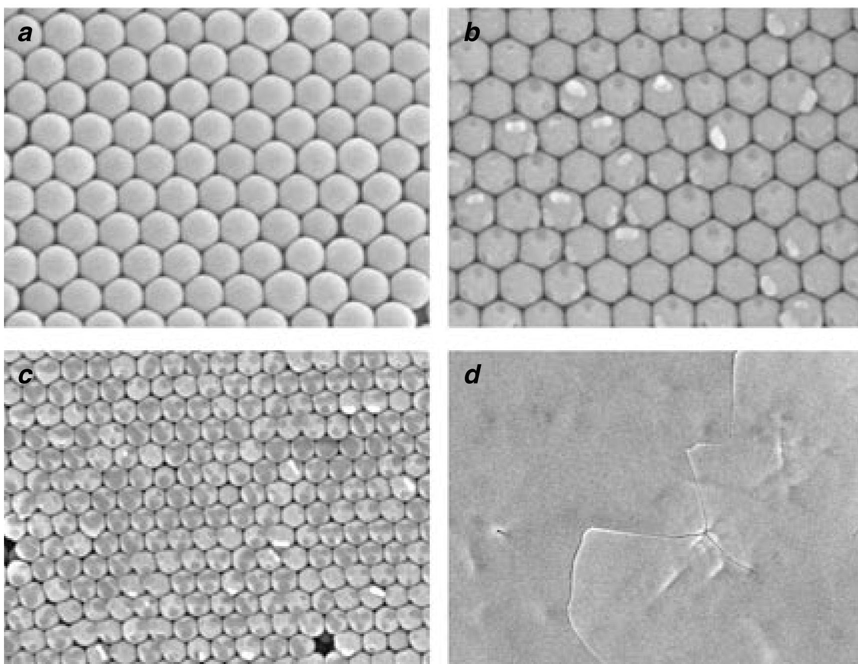
A los 100 grados Celsius se evapora el agua intersticial. Hacia los 700 ºC empiezan a aparecer efectos de transporte de masa, que sueldan las partículas de sílice. En esta fase la muestra adquiere rigidez mecánica. Por encima de 950 ºC el espacio entre partículas se acorta bruscamente y éstas se interpenetran, pudiéndose controlar el volumen de poro, parámetro que nos da el factor de llenado del cristal fotónico. Por encima de 1100 ºC se obtiene un material vítreo sin porosidad que, por tanto, no presenta propiedades de cristal fotónico.

El proceso de sinterización provoca una contracción de la estructura que induce cambios importantes en las propiedades ópticas de los ópalos. Este hecho nos puede ayudar a controlar la periodicidad del ópalo a través de su tratamiento térmico, control que redundará en la mejora del diseño de los materiales.

Los resultados presentados hasta ahora se limitan a materiales opa-

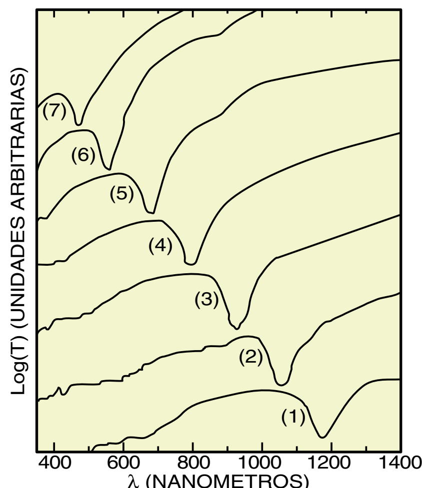


6. CARAS INTERNAS de tipo (100) y (111) de un ópalo, obtenidas al observar una fractura. Se perciben distintos tipos de terrazas. Semejante composición sólo es compatible con una estructura cúbica centrada en las caras (*fcc*). En *a* se aprecia un ordenamiento cuadrado propio de una cara tipo *fcc* (100). En *b*, una cara interna tipo *fcc* (111). El tamaño de las zonas ordenadas en las caras laterales es tan grande como el los dominios de la cara superior, prueba de la calidad cristalina tridimensional. En las fracturas aparecen terrazas, dislocaciones y vacantes. En *c* y *d* se muestran dos tipos distintos de terrazas observadas en caras laterales resultantes de fracturar el ópalo.



7. SUPERFICIES INTERNAS de ópalos sintetizados a 950 ºC (*a*), 1025 ºC (*b*), 1050 ºC (*c*) y 1100 ºC (*d*). Cuando existe interpenetración, al fracturar el ópalo, las partículas de las caras cristalinas que quedan libres presentan orificios o trozos dejados por las esferas que forman el plano complementario. Estos orificios o trozos aumentan de tamaño a medida que lo hace la temperatura de sinterización del ópalo. La huella dejada en los puntos de contacto entre los planos cristalinos al fracturarse el material indica, por tanto, que se obtiene un mayor grado de interpenetración al aumentar la temperatura de sinterización.

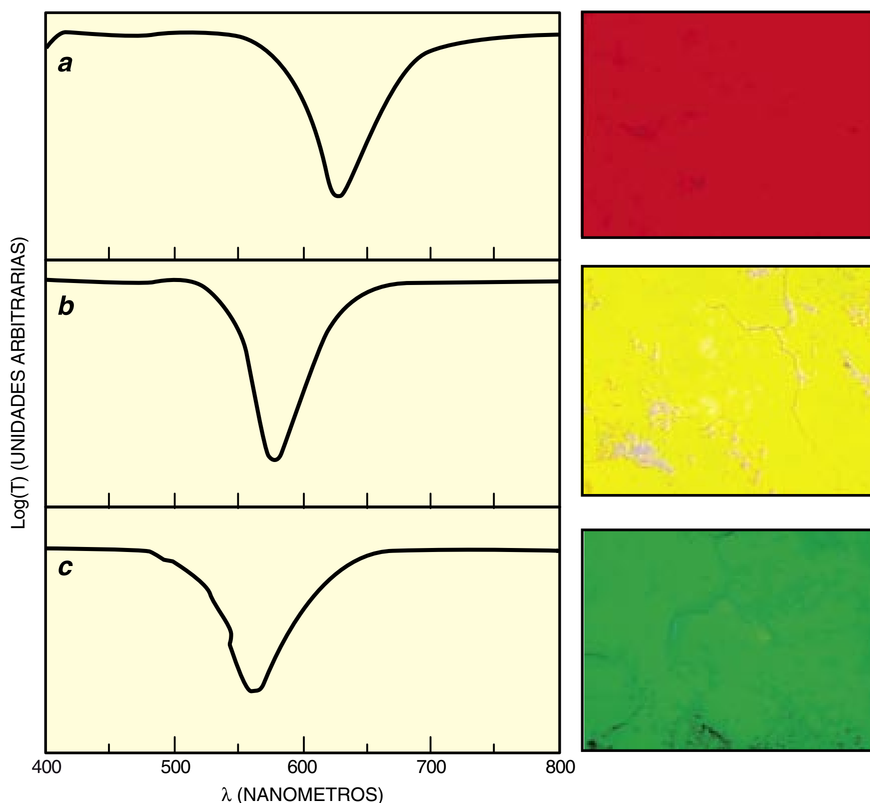
8. TRANSMISION OPTICA, a incidencia normal, en función de la longitud de onda de la luz, de ópalos con diferentes tamaños de partícula (1) 535 nm, (2) 480 nm, (3) 415 nm, (4) 350 nm, (5) 305 nm, (6) 245 nm, (7) 220 nm. La banda de atenuación óptica es consecuencia de la interferencia destructiva en la dirección de propagación causada por los planos cristalinos (111) de esferas del ópalo. La posición de esta banda de atenuación aumenta en λ con el diámetro de los "átomos" de sílice que forman el ópalo. Este resultado es de gran relevancia ya que demuestra que con los tamaños de partículas a los que se tiene acceso es posible fabricar ópalos que se comporten como cristales fotónicos en el visible, 0,4 μm < λ < 0,8 μm, e infrarrojo cercano, 0,8 μm < λ < 2,0 μm.



linos fabricados con partículas de sílice. Pero adolecen de un valor muy bajo en su contraste de índices de refracción. Recuérdese que ese parámetro es la razón entre los índices de refracción de la partícula ($n = 1,5$ para la sílice) y el del hueco interpartícula ($n = 1$ para el aire que hay entre las esferas). Por tanto, en los ópalos el valor del contrate de índices de refracción es de 1,5. Para un sistema con tales características, se ha predicho la aparición de un intervalo de banda completo si el espacio interpartícula se llena de un material de alto índice de refracción, de suerte que el contraste entre agujero y esfera sea ≈ 4.

Los ópalos presentan una red de intersticios ordenada, lo que nos permite sintetizar *in situ* o infiltrar materiales de alto índice de refracción. La inyección de materiales semiconductores de bajo punto de fusión o la síntesis mediante deposición química en fase vapor o en fase líquida de materiales de alto índice de refracción son métodos que se han empleado para introducir arseniuro de galio, sulfuro de cadmio, fosfuro de indio y otros en la red de intersticios de los ópalos.

Las propiedades ópticas de estas nuevas heteroestructuras constituidas por sílice y semiconductor se caracterizan por un aumento considerable de la intensidad de los efectos de difracción. Aunque las técnicas de infiltración se encuentran en los estadios iniciales, los resultados obtenidos prueban que nos hallamos en el buen camino para la obtención de materiales que se comporten como cristales fotónicos con intervalo de banda completo en el rango visible e infrarrojo del espectro electromagnético.



9. ESPECTROS DE TRANSMISION OPTICA para ópalos con partículas de 260 nanómetros después de depositarse (*a*), después de ser tratadas a 950 ºC (*b*) y tras un proceso de sinterización a 1050 ºC (*c*). En el panel derecho se muestran fotografías de la superficie obtenidas al iluminar las muestras con luz blanca. Los colores se deben a la difracción Bragg causada por los planos (111). Existe un cambio drástico del efecto opalescente en cada paso del tratamiento térmico. La muestra cambia su opalescencia de un color rojo en *a* al color verde en *c*. La razón de ello estriba en que el parámetro de red del ópalo disminuye con el tratamiento de sinterización.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

OPTICAL WAVES IN CRISTALS. A. Yariv y P. Yeh, John Wiley & Sons, 1984.

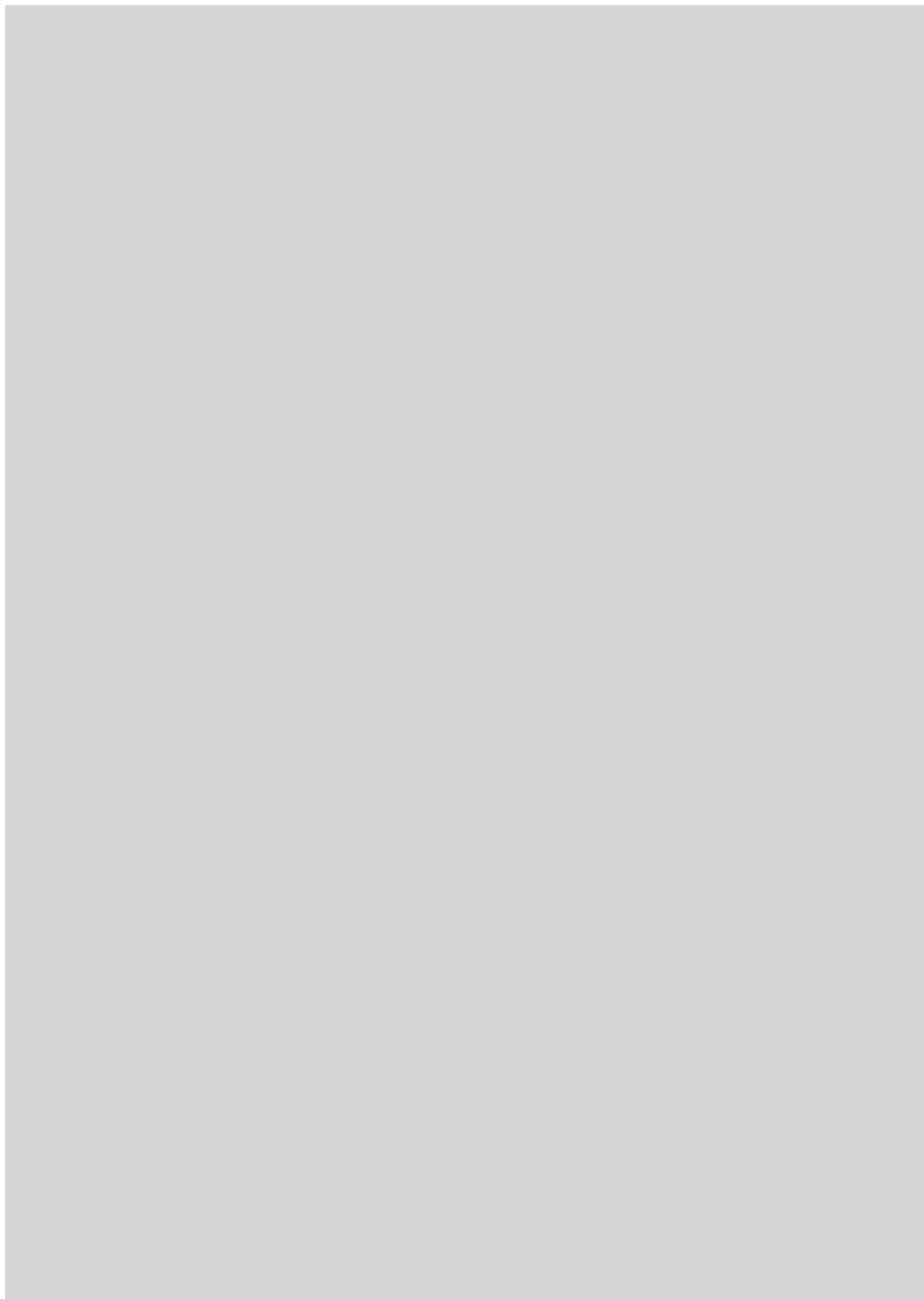
INHIBITED SPONTANEOUS EMISSION IN SOLID STATE PHYSICS AND ELECTRONICS. E. Yablonovitch, en *Physical Review Letters*, vol. 58, págs. 2059-62, 1987.

PHOTONIC CRYSTALS. J. D. Joannopoulos, R. D. Meade y J. N. Winn, Princeton University Press, 1995.

PHOTONIC CRYSTALS: PUTTING A NEW TWIST ON LIGHT. J. D. Joannopoulos, P. R. Villeneuve y S. Fan, en *Nature*, vol. 386, páginas 143-149, 1997.

TRIDIMENSIONAL LONG RANGE ORDERING IN A SiO_2 ORDERING SUBMICROMETER SPHERE SINTERED SUPERSTRUCTURE. R. Mayoral, J. Requena, J. S. Moya, C. López, A. Cintas, H. Míguez, F. Meseguer, L. Vázquez, M. Holgado y A. Blanco, en *Advanced Materials*. vol. 9, págs. 257-260, 1997.

EVIDENCE OF FCC CRYSTALLIZATION OF SiO_2 NANOSPHERES. H. Míguez, F. Meseguer, C. López, A. Mifsud, J. S. Moya y L. Vázquez, en *Langmuir*, vol. 13, págs. 6009-6011, 1998.



Dragones de mar foliáceos



Estos reyes del camuflaje son feroces depredadores, además de una de las pocas especies en que los machos llevan a cabo la gestación

Paul Groves,
fotografías de Paul Sutherland

El agua está limpia, tranquila, helada. Al saltar del bote con mis compañeros de inmersión, un escalofrío me sube por el espinazo. Quizás el frío, quizá la emoción de lo que nos espera. Noche de buceo en el océano Austral, en aguas de la costa sudoccidental de Australia. Vamos a la caza de animales que rozan lo mítico, de dragones de mar foliáceos. En particular, necesitamos, para nuestro programa de reproducción en el acuario Mundo Submarino de Perth, capturar un macho, un macho preñado.

1. LOS DRAGONES DE MAR foliáceos viven en aguas de la costa sudoriental de Australia. Los adultos alcanzan hasta 50 centímetros de longitud. Los dragones de mar, parientes cercanos de los caballitos de mar y de las agujas mula, de la familia Singnátidos, se distinguen por la posesión de placas óseas que rodean el cuerpo y de un hocico tubiforme. Además, en estas especies son los machos los que llevan a cabo la gestación.

PAUL GROVES, director del acuario Mundo Submarino de Perth, en Australia occidental, ha trabajado con dragones de mar, caballitos de mar, medusas y animales de los arrecifes de coral. Con más de 10 años de experiencia de buceo, confía en poder recrear en el acuario los océanos australianos para los no buceadores y contribuir a la conservación general de la vida oceánica.



El dragón de mar foliáceo (*Phycodurus eques*) y su primo más común, el dragón de mar algáceo (*Phyllopteryx taeniolatus*), son los únicos dragones marinos del mundo. Con los caballitos de mar y las agujas mula, pertenecen a la familia Singnátidos, peces caracterizados por un esqueleto externo duro dispuesto en una serie de anillos, que se extiende a lo largo del cuerpo, y por un largo hocico tubular, que carece de dientes. Los dragones de mar son exclusivos en su cuerpo acorazado, del que surgen apéndices frondiformes. Los apéndices foliáceos son más amplios y planos que los filamentosos de los dragones algáceos. Ambas especies son endémicas del litoral de Australia meridional. Las aguas situadas frente a las islas del archipiélago de la Recherche, donde estamos buceando, son un refugio favorito de los dragones de mar. En esas islas de granito y apenas vegetadas hallan cobijo animales exóticos, algunos de los cuales sólo se dan allí. Bajo las olas, los cantiles sumergidos se hunden cientos de metros en negras profundidades.

Mientras continúo mi descenso, un cardumen de ochavos de aire primitivo, y de medio metro cada uno, pasa lentamente a mi lado como si anduvieran en procesión. A 15 metros de profundidad, mi linterna ilumina una roca incrustada de sargazos y laminarias. Tras acercarme a las algas, doy media vuelta para alumbrar el agua abierta. Nada inquietante. No asoma ningún tiburón blanco, visitante ocasional de estos parajes.

De noche y bajo el haz de una linterna es mucho más fácil localizar dragones de mar, auténticos genios del camuflaje, que de día, cuando nos distrae la eclosión de vida marina. Apenas unos minutos de búsqueda, y distingo uno. Lástima. Es un dragón de mar algáceo.

Ha transcurrido una hora en plena oscuridad y a 15 grados Celsius. Brazos y pies comienzan a agarrotarse. A punto de abandonar, echo una última ojeada al bloque que tengo enfrente. De repente se me ofrece cuanto he venido a buscar: un macho adulto de dragón de mar foliáceo, aproximadamente del tamaño de un plato de mesa, con una puesta de huevos.

Los dragones de mar y sus parientes de la familia Singnátidos son los únicos peces en los que los machos portan los huevos en el exterior del cuerpo, donde eclosionan. Los huevos del macho que encontré, en perfecto estado de desarrollo, habrían cumplido ya las tres semanas de edad y persistían firmemente fijados en indentaciones cóncavas de la parte inferior de la cola y cubiertos de algas. Se admite que se adoptó este tipo de comportamiento de incubación para esconder los huevos ante depredadores potenciales.

Por suerte, nuestro macho merodeaba a una profundidad de sólo cinco metros. De haber estado a mayor profundidad, hubiéramos tenido que izarlo lentamente hasta la superficie, dándole tiempo suficiente para que se ajustara a la presión decreciente. La descompresión supone un motivo de tensión para el dragón de mar, capaz de hacerle perder la puesta.

Lo trajimos a las instalaciones de cuarentena de Mundo Submarino de Perth. Tomamos todas las precauciones necesarias para evitar que sufriera el mínimo estrés. Hasta los cambios repentinos de luz pueden ser fatales para estos peces. Al día siguiente, introdujimos en el acuario algunos misidáceos, crustáceos de pocos milímetros de longitud, que el dragón empezó a comer casi de inmediato. Imita éste a las algas flotantes; cazan, pues, al acecho



2. LOS DRAGONES DE MAR se confunden con el ambiente para mayor dificultad de sus depredadores. Para descubrir su presencia es mejor bucear de noche, ayudados por el haz de una linterna.



3. MACHOS GESTANTES transportan los huevos durante cuatro o cinco semanas en indentaciones cóncavas de la parte inferior de la cola. Los huevos, producidos por las hembras, se transfieren luego al macho para su fecundación, incubación y eclosión. Poco se sabe del ciclo reproductor de los dragones de mar foliáceos. Se ignora, por ejemplo, el número anual de gestaciones.



4. LOS JOVENES DRAGONES eclosionan con un pequeño saco vitelino pegado, que les aporta alimento durante los primeros días de vida. Los recién nacidos pueden nadar y cazar casi de inmediato.

a sus presas. Atacan a los misidáceos expandiendo rápidamente una articulación de la parte inferior de su hocico; el movimiento provoca una fuerza de succión que atrae y engulle rápidamente a los crustáceos.

Una semana más tarde, empezó la eclosión de los huevos incrustados en algas de la cola. Primero, de uno de los huevos surgió una colita, que se retorcía y serpenteaba. Tras unos coletazos apareció una cría de dragón de mar, una copia en miniatura del padre. Al nacer, los dragones de mar foliáceos miden unos 20 milímetros de longitud; cuando alcanzan la madurez, entre los 12 y los 18 meses de edad, su longitud ronda los 50 centímetros. Diez días duró la eclosión de los 210 huevos; en la naturaleza, esa estrategia facilita la distribución de los neonatos por una zona extensa y, gracias a ello, existen mayores posibilidades de encontrar alimento sin tener que competir con los hermanos.

Perdimos 10 de los recién nacidos por uno de los filtros de entrada en el tanque. El resto sobrevivió adaptado a su nuevo hogar. Transcurridas, sin embargo, algunas semanas vimos que nos quedábamos sin suficientes misidáceos para alimentar a los 200 dragones. Devolveríamos la mayoría a las aguas donde encontramos a su progenitor. En la naturaleza, las posibilidades de supervivencia para nuestros dragones serían superiores a las conocidas por la mayoría de sus congéneres. Las primeras semanas de la vida de un dragón de mar encierran especial peligro, pues los juveniles son presas comunes para otros peces. Los nuestros estaban ya más crecidos. El riesgo principal se hallaba ahora en las tormentas que los arrastraran a la costa. Los dragones de mar foliáceos viven de cinco a siete años.

Ritual de apareamiento

En 1997, dos años después de mi inmersión en el archipiélago de la Recherche, a uno de nuestros dragones marinos juveniles, una hembra, se le hinchó el abdomen. Acababa de pasar semanas en asidua compañía de un macho. La cola de éste también se hinchó y su aspecto era arrugado, señal inequívoca del inicio del apareamiento. Anticipándome a lo que podía ser la primer observación documentada de dragones marinos apareándose, tomé la videocámara y me aposté junto al acuario.

Durante los días siguientes, la pareja se abrazó en un delicado ballet, entrecruzando sus apéndices foliformes y subiendo y bajando en la columna de agua. Se retorcían a derecha e izquierda, arriba y abajo. Pronto empezaron a salir huevos del abdomen de la hembra. Pero el momento duró poco. Los grupos de tres a cinco huevos de color anaranjado brillante comenzaron a caer al fondo del acuario. En cuestión de una hora cayeron 150 de estos huevos, sin que ni uno solo llegara a tocar la cola del macho de dragón de mar.

Nadie ha observado ni registrado la transferencia de huevos sin fecundar, de la hembra al macho, para su fecundación e incubación. Ignorábamos, pues, el decurso del proceso. Pero es evidente que esta vez las cosas no siguieron el camino correcto. Quizá la presencia de los demás dragones de mar en el acuario distrajo a la pareja. Nos sorprendió ver que, después de poner sus huevos, la hembra aparecía exhausta, flotando inmóvil en la superficie. Mas al día siguiente volvió a nadar y a comer.

Por suerte, una pareja de nuestro acuario parece estar preparándose para la cópula. Vuelvo a tener la videocámara dispuesta. Nos proponemos en el acuario mantener nuestra propia población de dragones de mar foliáceos sin necesidad de sacarlos de su medio natural. Retornaremos al mar los jóvenes nacidos en cautividad (hasta la fecha, hemos podido hacerlo dos veces). Y, desde luego, quisiéramos aprender muchas cosas de estos seres insólitos, desde su ciclo reproductor completo a su biología en general. Si el número de dragones de mar se redujera en la naturaleza, quizá podríamos ayudar a repoblar la zona.

Para impedir su merma, Mundo Submarino de Perth acometió una campaña para declarar especie protegida la del dragón de mar foliáceo. Lo conseguimos. Nos proponemos ahora que todos los Singnátidos sean reconocidos por el Convenio sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas (CITES). Según la ley australiana no se pueden sacar singnátidos del país sin un permiso especial de exportación.

Se desea que el cumplimiento de esa normativa impida que muchos singnátidos australianos terminen en tiendas de curiosidades o como pretendidos afrodisíacos en el comercio de medicina tradicional en Asia. Se reforzará también su protección si se controla su adquisición por acuarios públicos y privados. (Los hay que han pagado hasta 700.000 pesetas por contar con un ejemplar.) No es fácil mantenerlos en cautividad; son muchos los que mueren una vez se les ha sacado de su ambiente. Los dragones de mar foliáceos y otros singnátidos están amenazados no sólo por los pescadores que los buscan para venderlos, sino por la contaminación y por la sobrepesca de otros animales (con frecuencia se capturan singnátidos como subproducto de la pesca de arrastre).

Además, Mundo Submarino de Perth colaboró en el establecimiento de la rama de Australia occidental de “Búsqueda del Dragón”, un programa que se proponía en su origen supervisar las poblaciones naturales de dragones de mar foliáceos y ahora estudia también las poblaciones de caballitos de mar y de agujas mula.

Los dragones de mar imitan algas, de modo que pueden emboscar a sus presas

6. ¿ANIMAL O VEGETAL? Los dragones de mar son maestros en el arte de camuflarse. Semejan algas transportadas por la corriente. Se apoyan en esa simulación para acercarse furtivamente a las presas. Los dragones comen principalmente misidáceos, unas pequeñas gambitas. Si el camuflaje no es suficiente para protegerlos de los depredadores (como tiburones u otros peces grandes), los dragones de mar foliáceos pueden intentar desviar el ataque con ayuda de varias espinas largas y aguzadas que poseen a lo largo del cuerpo.

7. LOS DRAGONES DE MAR ALGACEOS, un tipo más frecuente de dragón, poseen menos apéndices que sus primos foliáceos, pero tienen aproximadamente el mismo tamaño. Los machos de estas especies portan los huevos durante dos o cinco semanas, en los meses estivales. Los dragones de mar algáceos viven en aguas de la costa meridional de Australia.



BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

DRAGONS OF THE DEEP. Paul Zahl en *National Geographic*, vol. 153, n.º 6, págs. 838-845; junio 1978.

AUSTRALIAN SEA LIFE, SOUTH OF 30 DEGREES. Neville Coleman. Doubleday. 1987.

COASTAL FISHES OF SOUTH EASTERN AUSTRALIA. Rudie H. Kuiter. University of Hawaii Press. 1993.

Hay una página sobre dragones de mar en la red (World Wide Web) en www.nexus.edu.au/schools/Kingscot/Pelican/Seadragon/Sd_index.htm.

Hay una página Underwater World Perth Web (World Wide Web) en www.coralword.com/perth.

Ingeniería genética contra

La inserción de genes en determinados insectos podría cortar la transmisión de ciertas enfermedades infecciosas, proteger las cosechas y producir nuevos materiales

David A. O'Brochta y Peter W. Atkinson

1. LOS INSECTOS TRANSGENICOS adquieren nuevas características. Lo ilustran estos cinco mosquitos de la especie *Aedes aegypti*. Los individuos normales poseen lo que aparentan ser unos ojos de color negro, que en realidad resultan de la acumulación de grandes cantidades de pigmento rojo. Una versión mutante de *A. aegypti* tiene los ojos blancos; carece de quinurenín-hidroxilasa, enzima que se precisa para sintetizar el pigmento rojo. Este carácter de ojos blancos puede alterarse mediante la inserción del gen que determina la enzima. Los mosquitos resultantes producen suficiente pigmento como para que sus ojos muestren un vivo color rosado. Estos cambios cromáticos en los ojos dan testimonio del potencial de la transgenética para producir una cepa incapaz de transmitir la fiebre amarilla o el dengue.

las plagas de insectos



2. HUELLAS del paso de *Ceratitis* en un grano de café. Las aplicaciones iniciales de la transgenética de insectos se dirigen hacia la protección de cultivos. Los métodos genéticos de control están ya ahorrando miles de millones de dólares cada año en todas partes.

Un extraterrestre que nos visitara no tardaría en advertir que en la Tierra domina el hombre. Pero si dilatara su horizonte taxonómico, vería en la clase de los insectos el primer grupo de la lista. Se conocen más de un millón de especies de insectos, lo que representa cinco sextos del total de las especies animales. Allí donde humanos e insectos convergen entran en juego intereses económicos muy importantes. Y, lo que entraña mayor interés, la contienda entre humanos y los insectos transmisores de enfermedades resulta, a menudo, una cuestión de vida o muerte.

Muy pocas especies de insectos, en su mayoría las que se alimentan de sangre, siguen difundiendo la malaria, la fiebre amarilla, la tripanosomiasis y el dengue, enfermedades graves. Por no hablar de las que provocan en el ganado. Cada año, entre 300 y 500 millones de personas sufren malaria, que mata entre 1,5 y 2,7 millones de los infectados. Unas 200.000 personas sufren fiebre amarilla cada año; mueren 30.000. Unos 50 millones de personas contraen el dengue cada año; la mortalidad puede alcanzar el 15 por ciento de los casos que no han recibido tratamiento. En muchos países en vías de desarrollo, enfermedades que no son fatales pero tienen un efecto debilitador, como la disentería, pueden ser transmitidas por insectos, la mosca doméstica incluida.

En su lucha contra insectos transmisores de enfermedades la política sanitaria se ha limitado a tres estrategias básicas: erradicar el insecto del área en cuestión, usar insecticidas y barreras físicas (redes fijas para impedir la entrada, de algunos al menos) o desarrollar vacunas contra las enfermedades. Con el primer método se ha obtenido éxito en ciertas zonas. Menor ha sido el conseguido por la fumigación. Y queda mucho por recorrer en el desarrollo de vacunas, carecemos aún de una eficaz contra la malaria.

DAVID A. O'BROCHTA y PETER W. ATKINSON vienen colaborando desde 1990. O'Brochta recibió en 1985 el doctorado por la Universidad de California en Irvine. Tras completar su formación en el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, donde se interesó por los insectos transgénicos, entró en el centro de biotecnología aplicada a la agricultura de la Universidad de Maryland. Atkinson se doctoró por la Universidad de Melbourne en 1986; en la de Syracuse se familiarizó con *Drosophila* y la expresión de los genes de una especie en otra. Desde 1997 trabaja en el departamento de entomología de la Universidad de California en Riverside.

Con una nueva estrategia podría cortarse ese nudo gordiano. Evitar que el insecto transmita la enfermedad. La picadura del insecto, en sí misma, tiene escasas consecuencias para la salud en la mayoría de las personas. El problema reside en los virus patógenos, los protozoos y las filarias transmitidos con la picadura. En los años sesenta, Chris F. Curtis propuso ya que la malaria podría combatirse desde la raíz si hubiera forma de convertir genéticamente su vector, el mosquito *Anopheles*, en una forma incapaz de transmitir el protozoo *Plasmodium*, agente real de la enfermedad. La verdad es que algunos mosquitos, por su constitución natural, son "refractarios" o incapaces de transmitir ese protozoo.

Durante decenios no se pudo llevar a la práctica la idea de Curtis. Pero quizá no tarde en verse realizada, gracias a la ingeniería genética. Un segmento de material genético de una especie puede integrarse en el ADN de otra y aportar a ésta nuevas características. El animal o planta resultante, que contiene el nuevo ADN, se denomina transgénico.

La búsqueda de un sistema de ingeniería genética que permita conseguir que un mosquito u otro insecto sean refractarios a servir de vector de enfermedades constituye un campo de investigación sumamente activo. Pero las ventajas del desarrollo de insectos transgénicos no se limitan a la medicina. La inserción de genes que expresan proteínas útiles en genomas de vacas y cabras ha posibilitado la obtención de individuos que producen fármacos en la leche. Aplicadas a los insectos, las técnicas de transformación genética modificarían la agricultura y la síntesis de materiales.

Los primeros tanteos en investigación de insectos transgénicos se remontan a los años sesenta. Pero se referían al refinamiento de los análisis genéticos y no se pensaba aún en posibles aplicaciones fuera del laboratorio. En su mayoría, los esfuerzos iniciales empeñados en alterar el genoma consistieron en tratar con ADN (por inmersión o por inyección) un huevo del insecto. Ni una ni otra técnica maduró en método fiable para obtener insectos transgénicos.

Veinte años más tarde, la investigación genética daba un gran paso adelante. A principios de los ochenta, Gerald M. Rubin y Alan C. Spradling investigaban unas entidades genéticas fascinantes, los elementos transponibles, unos segmentos de ADN que poseen capacidad para autocortarse y autopegarse repetidamente en cromosomas diferentes. En alusión a tales acrobacias comparten su denominación académica de transposones con la familiar de "genes saltarines". Barbara McClintock descubrió los transposones en los años cuarenta, mientras investigaba la genética del maíz, hallazgo capital por el que recibió el premio Nobel en 1983.

Los peculiares transposones que preocupaban a Rubin y Spradling se hallaban en el genoma de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. De escaso relieve como plaga agrícola, la especie ha sido pieza fundamental en el desarrollo de la genética de los últimos 70 años. Sabedores de la tendencia del transposón a integrarse por sí solo en cromosomas, a Rubin y Spradling se les ocurrió algo tan sencillo cuan sagaz. ¿Por qué no agregarle el gen que querían que la mosca tuviera? Introdujeron un transposón así alterado en una célula; una vez allí, se insertó él mismo en un cromosoma. De ese modo obtuvieron una *D. melanogaster* transgénica. El éxito y la simplicidad de su técnica revolucionaron la meto-

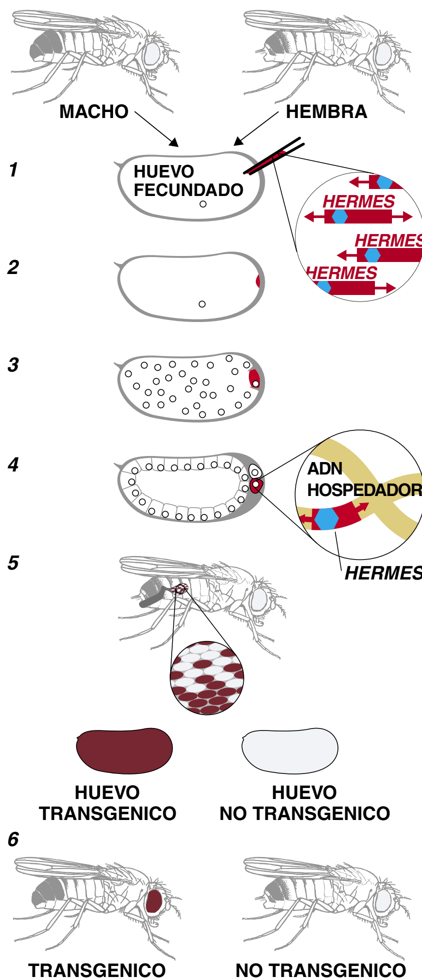
dología de la genética y la biología de dicha especie.

El transposón de *Drosophila* se denomina elemento P. Se descubrió en los años setenta en el marco de un fenómeno desconcertante. Al cruzar machos de determinadas poblaciones con hembras de otras, la descendencia presentaba mutaciones, cromosomas fragmentados y anomalías del desarrollo, entre numerosas aberraciones. Comprobado que los elementos genéticos responsables procedían exclusivamente de la línea paterna, se les llamó factores P. Se demostró luego que se trataba de un transposón; el factor P recibió entonces el nuevo apelativo de elemento P. Ha demostrado ser de un valor inapreciable para los genéticos que trabajan en *Drosophila*, pues permite analizar genes uno a uno y seguir el efecto ejercido.

Pero en 1986 una serie de experimentos llevados a cabo por uno de nosotros (O'Brochta) en colaboración con Alfred M. Handler condujeron a una conclusión frustrante. Según la misma, el elemento P ofrecía escaso valor práctico fuera de *D. melanogaster*, pues no se autoinserta fácilmente en los cromosomas de otras especies. Si nuestros experimentos cerraban una puerta, terminaron por abrir otra, la que incitaba a considerar otros elementos transponibles y otras estrategias. Han empezado ya a emerger métodos para obtener especies de insectos transgénicos.



3. ***CERATITIS* TRANSGENICAS a las que se les ha restaurado su color de ojos natural. Los mutantes de ojos blancos producen pigmento rojo, pero no pueden transportarlo hasta el ojo. A la *Ceratitis* de ojos rojos de la izquierda, transgénica, se le ha introducido el elemento transponible *piggyBac*; portaba éste una copia normal del gen que posibilita el transporte del pigmento hasta el ojo.**



4. LA CONSTRUCCION de insectos transgénicos requiere la inserción de un gen (*azul*), transportado por un elemento transponible como *Hermes* (*rojo*), en un huevo fecundado (*1*). El nuevo material genético se sitúa estratégicamente en la zona polar del plasma (*2*), porción del huevo destinada a convertirse en los primordios de las células que, a su vez, se desarrollarán en huevos cuando el insecto alcance la madurez. Tras numerosas divisiones del material nuclear del huevo (*3*), gran parte del mismo se desplaza hacia la periferia, donde se convertirá en el núcleo de las células somáticas del insecto; pero, dos de los núcleos migrarán hacia el polo y darán lugar a las células de los huevos de los insectos (*4*) cuando éstos lleguen a la madurez (*5*). Si esas células incorporan el transgén, la progenie será transgénica (*6*).

En la búsqueda de transposones funcionales, una fase crítica era su elección. ¿Qué elementos transponibles serían los más prometedores? La mayoría opinaba que debíamos andar sobre seguro y buscar transposones similares al elemento P (es decir, elementos transponibles del tipo de repeticiones cortas invertidas). Nuestro laboratorio desarrolló técnicas para determinar en seguida si un transposón se autoincorporaría con éxito en el ADN de una especie de insecto; gracias a ellas se ha agilizado el proceso de evaluación y desarrollo de vectores. Los tanteos iniciales con transposones de estructura similar a la del elemento P recompensaron el acierto de navegar por costas cartografiadas.

En 1995 el grupo cretense encabezado por Charalambos Savakis logró servirse del transposón *Minos*, aislado de *Drosophila hydei*. Emplearon *Minos* para insertar un nuevo gen en *Ceratitis*, la mosca de la fruta mediterránea, y obtuvieron la primera versión transgénica del insecto. La transformación cambió una mosca de ojos incoloros en una que expresaba un gen que confería color rojo a los ojos (una suerte de terapia génica, en cierto sentido). Después, el grupo de Handler transformó *Ceratitis* con ojos apigmentados en variedades con ojos pigmentados, mediante el transposón *piggyBac*, originario de la polilla de la col. Ni que decir tiene que lo importante no es el cambio de color de los ojos, sino la capacidad alcanzada de producir insectos transgénicos que expresen genes de interés objetivo.

A principios de 1998, se describieron dos transformaciones discretas del mosquito *Aedes aegypti*, que transmite la fiebre amarilla y el dengue. La manipulación coronada por el éxito de esta perversa criatura ha llevado a la consideración optimista de que los genéticos lograrán pronto convertir el mosquito en un excombatiente de la guerra de las enfermedades. Primero, el grupo de Anthony A. James alteró *A. aegypti* mediante el transposón *Hermes*, aislado de la

mosca doméstica en nuestro laboratorio. (A diferencia del elemento P, *Hermes* sí se muestra eficaz en la obtención de insectos transgénicos, de polillas a mosquitos. Merced al empleo de *Hermes* está avanzando la bioquímica del movimiento y regulación de transposones.) Más tarde, el grupo de James incorporó en *A. aegypti* el transposón *mariner*, aislado de la mosca de la fruta *Drosophila mauritiana*. De nuevo, el efecto volvió a ser un simple cambio en el color de los ojos.

En investigaciones estrechamente vinculadas con ambos avances en el campo de la transgenética, el equipo dirigido por Barry J. Beaty demostró cómo construir *A. aegypti* refractarios. Para que un receptor exprese un gen del que carece, hay que infectarlo con un virus que sí porte la secuencia de ADN deseada. El equipo de Beaty infectó al mosquito con un virus no patógeno que poseía un gen inhibidor de la replicación del virus del dengue en las glándulas salivales del hospedador. La infección detiene la transmisión subsiguiente.

Los trabajos de Beaty prueban la posibilidad de crear un insecto refractario, y con ello niegan la existencia de barreras teóricas que impidan obtener, mediante inserción génica, tales artrópodos. Pero persiste un problema subyacente. Si esperamos que un insecto transgénico transmita el nuevo gen a un gran número de descendientes, y lo haga de acuerdo con las leyes de Mendel (el progenitor que posee una copia de un gen lo transmite solamente a la mitad de sus descendientes), el proceso puede eternizarse.

Más eficaz sería difundir el nuevo cambio genético a un gran número de insectos y de manera mucho más rápida. Disponemos, por suerte, de los conocimientos básicos para generar prestamente una población entera portadora del gen deseado. El transposón lo hace posible.

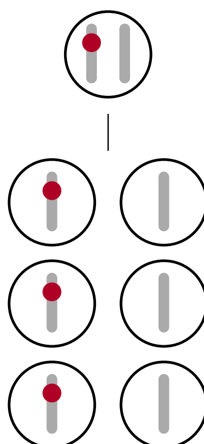
Por su tendencia a saltar a nuevos cromosomas y a multiplicarse, los transposones transgreden las reglas mendelianas de la herencia. La transformación puntual lleva a introducir el transposón, portador del gen clave, en el genoma del animal en cuestión. Pero, a partir de ahí, ese transposón podrá actuar como un agente autónomo y propagarse por todo el genoma. Cuando eso sucede, más de la mitad de la progenie hereda el transgén. En el corto intervalo de tiempo de unas cuantas generaciones de insectos, la mayoría de los individuos de la población expresarán el carácter deseado.

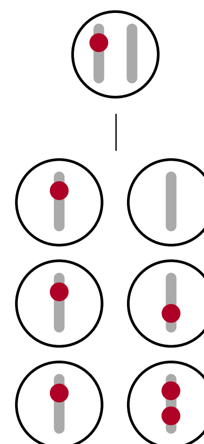
Este tipo de difusión genética se ha observado en condiciones naturales. Parece incluso que el propio elemento P es de inserción reciente en el genoma de *D. melanogaster*; probablemente saltó desde *D. willistoni* no hará más de un siglo.

Hay otras técnicas que podrían también aplicarse a la obtención de especies transgénicas. En parte, la terapia génica se basa en sistemas derivados de retrovirus que han perdido su virulencia y pueden incluir genes en el genoma del nuevo hospedador. (Hablamos de una auténtica transformación genética; por contra, los virus empleados por Beaty infectan un organismo, que en adelante es el que fabrica el producto del gen vírico.) Estos vectores víricos recortados, conocidos como retrovirus pantrópicos, interaccionan casi con cualquier célula de cualquier organismo. Se ha recurrido a ellos para obtener peces y almejas transgénicos y han integrado material genético en cultivos celulares de mosquito. Vectores víricos que tal vez podrían resultar también eficaces en ensayos con los insectos enteros.

Puesto que de alterar el fenotipo de un insecto —la expresión externa de su composición genotípica— se trata, la investigación se ha centrado en la búsqueda de sistemas de integración de material genético foráneo en cromosomas del propio insecto receptor. Muy otro es el camino seguido por el grupo que encabeza Franck F. Richards. Están desarrollando una estrategia para sabotear la carga, no el vagón de transporte. Dado que la mayoría de los insectos portan microorganismos, ya sea como pasajeros pasivos o como colonizadores activos, Richards prefiere transformar a éstos antes que a su hospedador. Los insectos portadores de microorganismos transformados se denominan paratransgénicos, ya que el genoma del propio insecto se mantiene sin modificar.

Richards y Charles B. Beard han producido chinches asesinas hematófagas paratransgénicas que no pueden ya transmitir el tripanosoma responsable de la enfermedad de Chagas. Con unos 18 millones de sudamericanos afectados, provoca trastornos cardiovasculares, gastrointestinales y neurológicos. Los investigadores aislaron una bacteria simbionte de la chinche asesina y la modificaron para que secretara una proteína mortal contra el tripanosoma, su compañero de viaje. Richards y Beard depositaron de nuevo la bacteria transformada en los insectos, que dejaron de servir de vectores de la enfermedad causada por el protozoo. Los simbiontes modificados genéticamente se difundieron con éxito en una población de laboratorio del insecto, convirtiéndolo de un vector de una horrible enfermedad en una plaga normal.





5. LA HERENCIA NO MENDELIANA constituye uno de los beneficios añadidos al trabajar con elementos transponibles. En un proceso ordinario de producción de gametos (*izquierda*), un gen aparecerá en la mitad de los gametos y se transmitirá, en promedio, a la mitad de la progenie. Sin embargo, los elementos transponibles se autorreproducen y saltan a otros cromosomas. Así pues, pueden llegar a más de la mitad de los gametos y, por supuesto, a mucho más de la mitad de los miembros de la siguiente generación.



6. LAS LARVAS DE *CERATITIS*, una de las cuales ha sido extraída de la papaya de la fotografía, pueden destruir cosechas. La pulpa comestible del cuello de la papaya, a la derecha de las semillas de color negro, ha sido visiblemente dañada por la actividad trófica de las larvas del insecto. El control genético evita tales pérdidas agrícolas.

Los insectos desempeñan funciones cruciales en agricultura. Unas favorables, otras dañinas. Las abejas son responsables de la polinización de cultivos, lo que reporta un beneficio de 10.000 millones de dólares, sólo en los Estados Unidos. Otras especies, en número ingente, participan en el reciclado de nutrientes y ayudan a mantener alta la calidad del suelo. Pero hay una minoría que compite con nosotros por los mismos recursos. Desde que se desarrolló la agricultura, estas plagas han amenazado sin cesar nuestra capacidad de cultivar, recolectar y almacenar productos del campo.

El recurso a estrategias genéticas para hacer frente a las plagas lo sugirieron en los años cuarenta Edward F. Knipling y Aleksandr S. Serebrovsky. Americano aquél, ruso éste, perfilaron medidas similares, a saber, inundar las poblaciones desencadenantes de la plaga con individuos estériles de la misma especie. La mayoría de las cópulas serían, por tanto, infructuosas. La aportación de Serebrovsky no se difundió en Occidente hasta 1968, cuando Curtis y otros la redescubrieron. Hoy en día esta estrategia se denomina técnica de los insectos estériles (SIT, del inglés "sterile insect technique"). Se esteriliza un número elevado de insectos con radiaciones ionizantes; la introducción repetida de tales individuos estériles reduce la población de la plaga. El insecto alterado pasa a ser el arma utilizada.

Se recurre a dicha técnica para proteger parte de la economía agraria de los Estados Unidos, México, Guatemala, Chile, Argentina, Japón y Zanzíbar, entre otros. Esta estrategia se torna ideal en lugares tan heterogéneos como Los Angeles o Zanzíbar, cuando se trata de erradicar una plaga sin dañar el entorno con insecticidas químicos.

Uno de los éxitos más emblemáticos cobrados en su aplicación fue la erradicación de la mosca de la carne del Nuevo Mundo (del género *Callitroga*), primero del sudoeste de los Estados Unidos y, luego, de México, en los setenta. (Dichas moscas ponen los huevos en las heridas abiertas del ganado; las larvas emergentes se alimentan de la carne del animal y consumen vivas a sus víctimas.) La técnica se acaba de aplicar contra las temibles *Ceratitis* en el área de Los Angeles, con los mayores beneficios. Una infestación permanente de *Ceratitis* le costaría a California unos 1500 millones de dólares por año.

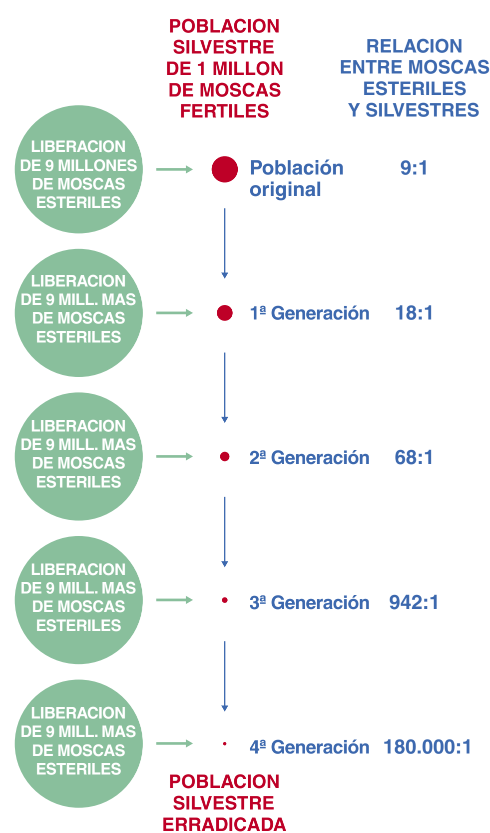
Esta técnica de los insectos estériles se basa en la genética, en programas tradicionales de cruzamientos. Se ha obtenido una cepa de *Ceratitis* que permite al experto suprimir todos los embriones hembra con un pulso de alta temperatura; sólo quedan masas de machos estériles. Al eliminar las hembras, la estrategia adquiere mayor contundencia. Pero cuesta tiempo y esfuerzo lograr tales cepas.

Con métodos transgénicos podríamos obtener cepas de insectos en que las hembras, y sólo ellas, portaran genes letales. Podría conseguirse que esos mortíferos segmentos de ADN se expresaran bajo ciertas condiciones; por ejemplo, al aplicar un pulso de alta temperatura.

La transgenética —si así llamamos al uso de métodos transgénicos— nos libera hasta cierto punto de los plaguicidas químicos. En la mayoría de las explotaciones agrarias se aplican insecticidas. La práctica de bañar, literalmente, a los insectos en plaguicidas ha promovido la aparición de la resistencia contra tales biocidas. Sólo en los Estados Unidos, más de 183 especies plaga de insectos y de arácnidos han desarrollado resistencia contra uno o varios insecticidas. Además, la acumulación de insecticidas químicos y de sus tóxicos productos de degradación en nuestros alimentos, en el agua, en el suelo y en los productos textiles, representa un serio problema de salubridad. De ahí el interés de los biólogos por crear una nueva generación de armas transgénicas para el control de insectos.

Tienen en contra los insecticidas la eliminación indiscriminada de especies beneficiosas. Reducen las poblaciones de depredadores y parásitos provechosos y propician la emergencia de plagas secundarias. Con la transgenética, se evitaría en buena medida la necesidad de plaguicidas.

Podemos fumigar un sembrado o un campo de frutales con un amplio elenco de substancias químicas, cada una de las cuales actuará sobre una o más especies perjudiciales. Pero los productos químicos, pensados para eliminar las especies dañinas, casi siempre perjudican también a las beneficiosas. Ciertos ácaros atacan a los almendros. Podemos optar por emplear un plaguicida contra esos ácaros. Pero podemos también liberar otra especie de ácaro depredador que elimine al anterior. Los almendros, sin embargo, se hallan expuestos, asimismo, a la acción destructora de escarabajos y polillas, por lo que hay que fumigarlos con los insecticidas



7. LA ESTRATEGIA fundada en insectos estériles puede convertirse en arma eficaz contra plagas. Oleada tras oleada de insectos estériles, machos cuando ello es posible, reducen de forma drástica la proporción de individuos fértiles de la misma especie y provocan que muchas cópulas sean infructuosas. Al cabo de unas pocas generaciones, la población de la plaga queda diezmada. Los programas tradicionales de selección por cruzamiento han contribuido al éxito de las intervenciones con insectos estériles, pero la transgenética llega más lejos en estos procedimientos.



8. EL CONTROL BIOLOGICO, mediante ácaros depredadores, protegió los almendros de la parte izquierda de la pista. Los almendros sin protección de la derecha fueron diezmados por ácaros plaga. La transgenética representa la opción más prometedora entre los agentes biológicos de control.

apropiados. Uno de los socorridos elimina el ácaro depredador de los otros ácaros perjudiciales. Si hubiera un ácaro beneficioso transgénico, capaz de tolerar los insecticidas contra escarabajos y polillas, los agricultores podrían fumigar los almendros sin tanto insecticida químico.

La selección artificial de adversarios naturales contra las plagas que sean resistentes a los insecticidas constituye una tarea rutinaria de laboratorio, que se vale de los clásicos cruzamientos sistemáticos. El grupo de Brian A. Croft ha introducido en campos del sur de California ácaros depredadores resistentes a los insecticidas obtenidos en el estado de Washington, y los resultados han sido positivos. Marjorie A. Hoy desarrolló poco después una serie de técnicas que permitían la selección artificial de resistencia contra los plaguicidas en poblaciones naturales de artrópodos. Hoy y sus colegas prepararon un ácaro depredador resistente a los insecticidas que intervino en el programa de protección de los almendros descrito.

Ahora bien, ese tipo de planteamientos, que exige muchas generaciones de insectos, puede desembocar en una disminución de la diversidad genética de las colonias de laboratorio al cruzar entre sí las progenies resistentes. La pérdida de diversidad genética puede entonces derivar en una disminución general del vigor y competitividad de esas poblaciones fuera del laboratorio, en campo abierto. Por culpa de ese riesgo, se ha restringido la aplicación de la selección artificial de cepas resistentes, en el marco de los esfuerzos de la agricultura por mejorar el control biológico. A diferencia de ello, la técnica de insectos transgénicos puede llevarnos a una obtención rápida de especies resistentes. La estrategia de los enemigos naturales se convertiría en práctica más directa y barata, más atractiva también para abandonar el control mediante productos químicos.

En la resistencia contra los insecticidas reposa el carácter fenotípico más palmario y eficaz de ciertos artrópodos beneficiosos. Pero hay otras cualidades deseables que podrían incorporarse en insectos. Pensamos en la resistencia contra patógenos, un mayor vigor general, fecundidad más alta y diligencia superior para localizar hospedadores. Reviste particular interés, en el ámbito de la ingeniería transgénica, la mejora de los materiales que los insectos suministran al hombre. La seda es un caso arquetípico. La selección mediante cruzamiento ha obtenido cepas de gusanos de seda que producen seda en mayor cantidad y de mejor calidad. Pero los programas de selección no son ilimitados en sus posibilidades. No pueden convertir una bolsa de seda en otra de acero. Sí puede hacerlo la transgenética. Algunas sedas tejidas por arañas son más fuertes que el kevlar, un componente de los chalecos antibalas y de las partes más resistentes de las aeronaves. Pero la seda de las arañas no puede producirse en masa como hacen el hombre con el kevlar y las larvas del gusano con la seda. La transgenética ofrece una posibilidad muy atrayente, la de introducir los genes de la seda de otras especies en el genoma del gusano de seda. Aunque parezca sueño de fantasía la existencia de gusanos de seda capaces de tejer capullos a prueba de balas, no cae fuera del potencial encerrado en la transgenética.

A propósito de la modificación genética de insectos, expertos y políticos discrepan, en particular en lo concerniente al despliegue apropiado de estas estrategias, lo mismo en el laboratorio que en el campo. Las normas vigentes que regulan el tránsito del ensayo genético *in vitro* a la naturaleza ofrecen un marco de referencia. Toda técnica presenta riesgos asociados a su uso; debemos acotar al máximo los riesgos inherentes a los insectos transgénicos y reducirlos al mínimo. En esta línea se está investigando la transferencia fortuita de transgenes entre especies de insectos. Hay casos en que el riesgo debe ser mínimo; así, cuando sólo se liberan individuos estériles de la variedad transgénica, las secuencias genéticas insertadas deben permanecer aisladas del reservorio genético global de la especie.

La transformación genética de un organismo siempre ha revolucionado el estudio de su biología. Además, la investigación en una especie puede arrojar luz sobre otras. Los humildes guisantes de Mendel rompieron esquemas. Los estudios sobre *Drosophila* establecieron los cimientos de la genética y biología del desarrollo. Las investigaciones con *Escherichia coli* condujeron al descubrimiento de los mecanismos de regulación que aceleraron el desarrollo de la ingeniería genética en bacterias, plantas y animales. Determinados mamíferos transgénicos ya producen una serie de sustancias medicinales. Aplicadas a los insectos, las técnicas transgénicas pueden ofrecer a los biólogos unas vías nuevas para investigar, controlar y explotar esas criaturas que tienen tanta influencia sobre una parte principal de los asuntos del hombre.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE ECOLOGY OF AGRICULTURAL PESTS: BIOCHEMICAL APPROACHES. Dirigido por W. O. Symondson y J. E. Liddell. Chapman and Hall, 1996.

GENETIC MODIFICATIONS OF MOSQUITOES. Franck H. Collins y Anthony A. James, en *Science and Medicine*, páginas 52-61; noviembre/diciembre 1996.

AN IMPORTANT STEP FORWARD IN THE GENETIC MANIPULATION OF MOSQUITO VECTORS IN HUMAN DISEASE. Margaret G. Kidwell y Alice R. Wattam, en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, volumen 95, n.º 7, páginas 3349-3350; 31 de marzo de 1998.

La física japonesa en los decenios centrales del siglo

En los años más difíciles y cruentos de la historia de Japón surgieron dos grandes escuelas de físicos teóricos

Laurie M. Brown y Yoichiro Nambu

"El último seminario, en una casa preciosa y cercana a Riken que ha escapado a las llamas, estuvo dedicado a las teorías de chaparrones ("shower") de electrones... Se hacía difícil continuar con los seminarios, porque la casa de Minakawa ardió en abril y el laboratorio fue bombardeado en mayo. En julio se trasladó el laboratorio a una localidad próxima a Komoro. Me contaba entre los cuatro estudiantes que vivíamos en él. Tatuoki Miyazima se mudó al mismo pueblo y a finales de año pudimos continuar con nuestros estudios."

—Satio Hayakawa, astrofísico

Entre 1935 y 1955 un grupo exiguo de científicos japoneses se dedicó al estudio de los problemas pendientes de la física teórica. Autodidactos en mecánica cuántica, desarrollaron la teoría cuántica del electromagnetismo y postularon la existencia de nuevas partículas. Durante la mayor parte de ese período llevaron una vida dura, vieron derruirse sus casas y pasaron hambre, pero sus peores momentos personales coincidieron con los instantes mejores para la física. Tras la guerra, esos físicos consiguieron dos premios Nobel para un Japón devastado.

Su éxito resuena todavía más si tenemos en cuenta que la ciencia moderna había llegado a la sociedad japonesa hacía escasos decenios. En 1854 los barcos de guerra del comodoro Matthew Perry habían acabado con dos siglos de aislamiento y forzado la apertura económica del país. Japón reconoció que sin técnica no podía mantenerse la supremacía militar. Un grupo de samuráis reinstauró en 1868 al emperador, hasta entonces un comparsa de la clase dirigente de los shogun. El nuevo régimen envió estudiantes a Alemania, Francia, Inglaterra y los Estados Unidos para que aprendieran idiomas, ciencia, ingeniería y medicina, y fundó universidades de corte occidental en Tokyo, Kyoto y otros lugares.

Hantaro Nagaoka fue uno de los primeros físicos. De su padre, un samurái, aprendió caligrafía y lengua china, pero después de una estancia en el extranjero de la que trajo muchos libros de texto en inglés, pidió éste disculpas a su hijo por no haberle enseñado las materias correctas. No sabía Nagaoka si seguir en la universidad una carrera de ciencias, pues dudaba de que los asiáticos estuvieran capacitados para su cultivo. Pero tras examinar la historia de la ciencia en China se convenció de que también los japoneses tenían alguna posibilidad.

Nagaoka propuso en 1903 un modelo del átomo que contenía un pequeño núcleo central rodeado de un anillo de electrones. Este modelo "saturniano", así se le conoce, incorporaba por primera vez un núcleo, descubierto por Ernest Rutherford en Manchester en 1911.

A juzgar por las victorias de Japón en las guerras con China (1895) y Rusia (1905), y en la Primera Guerra Mundial, su apuesta por la técnica se saldó con éxito. Las principales compañías crearon laboratorios de investigación y en 1917 se inauguró en Tokyo una entidad semiestatal, el Riken (Instituto de Investigación de Física y Química). De acuerdo con sus estatutos debía prestar soporte técnico a la industria, pero se dedicó también a la investigación básica.

Uno de los investigadores del Riken, Yoshio Nishina, viajó a Europa en 1919. Tras visitar Inglaterra y Alemania se estableció en el instituto de Niels Bohr en Copenhague. Allí pasó seis años. Junto a Oskar Klein, Nishina calculó la probabilidad de que un fotón (un cuanto de luz) colisionara con un electrón (efecto Compton). Este tipo de colisión era fundamental para la naciente teoría cuántica del electromagnetismo, nuestra electrodinámica cuántica.

Nishina regresó en 1928 a su país. Llegaba imbuido del "espíritu de Copenhague", un estilo de investigación

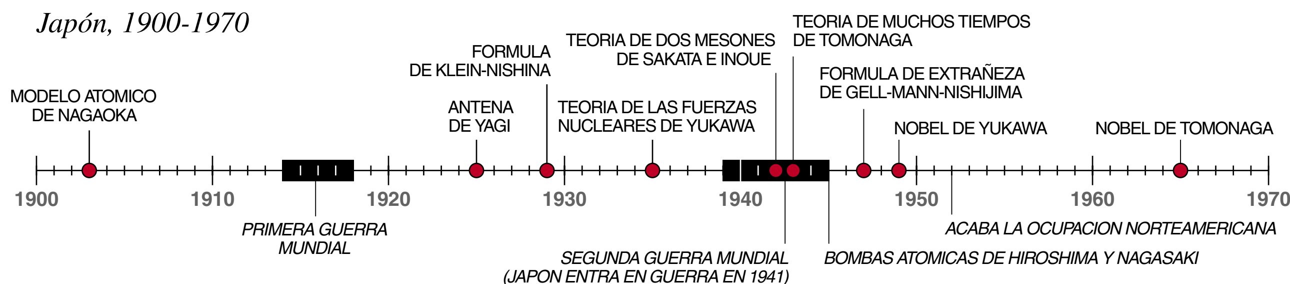
LAURIE M. BROWN y YOICHIRO NAMBU han estudiado conjuntamente la historia de la física japonesa. Brown, profesor emérito de física en la Universidad Noroccidental, ha publicado o coordinado numerosos libros sobre historia de la disciplina. Nambu es profesor emérito de la Universidad de Chicago. Su trabajo en física de partículas le ha valido condecoraciones y premios del máximo rango.

1. ENERO DE 1942. Uno de los autores de este artículo, Yoichiro Nambu, aparece enfrascado en la lectura. Se halla en el despacho 305 del departamento de física de la Universidad de Tokyo. Poco después sería llamado a filas. Tras la guerra, Nambu vivió en esta habitación durante tres años. Los despachos adyacentes estaban ocupados por otros científicos hambrientos y sin hogar.



Descubrimientos en física

Japón, 1900-1970



democrático que, a diferencia del autoritarismo imperante en las universidades japonesas, alentaba la discusión. Se había familiarizado también con los últimos problemas y métodos de la física. Werner K. Heisenberg y P. A. M. Dirac visitaron el Japón, cautivando a profesores y alumnos con sus conferencias.

Shinichiro Tomonaga era uno de los pocos capaces de seguir las conferencias de Heisenberg, a quien escuchaba desde el fondo de la sala. Hacía un año y medio que estudiaba mecánica cuántica por su cuenta, a partir de los artículos originales. El último día de la serie de conferencias, Nagaoka echó en cara a sus alumnos que, mientras Heisenberg y Dirac habían descubierto un nueva teoría a los veintitantos, ellos todavía debían tomar apuntes de las conferencias. Tomonaga diría más tarde que "la reprimenda de Nagaoka no iba con él".

Tomonaga, sin embargo, estaba destinado a triunfar, al igual que su compañero de estudios Hideki Yukawa. Los padres de ambos habían viajado y enseñaban en la universidad, filosofía occidental el de Tomonaga, geología el de Yukawa. Las familias pertenecían al linaje samurái. A Yukawa su abuelo materno, antiguo samurái, le había explicado ya los clásicos confucianos antes de pisar la escuela. Más tarde se familiarizó con la obra de los sabios taoístas, comparando su actitud inquisitiva con la de los científicos. Tomonaga, ávido lector de libros de divulgación científica, decidió estudiar física después de asistir a una conferencia de Albert Einstein en Kyoto en 1922.

Yukawa y Tomonaga se licenciaron por la Universidad de Kyoto en 1929. La depresión mundial empezaba a dejarse sentir y no había trabajo; por eso, permanecieron en la universidad como asistentes sin sueldo. Estudiaron, primero juntos, la nueva física; luego, cada uno iniciaría su propia línea de trabajo. "La depresión —bromearía andando el tiempo Yukawa— nos hizo investigadores."

En 1932 Tomonaga se incorporó al grupo de Nishina en el Riken. Yukawa fue a la Universidad de Osaka, donde empezó a abordar los problemas más correosos de la física, dando muestras de una gran confianza en sí mismo (uno de sus maestros le había descrito como portador de "un ego poderoso y una mente firme"). Uno de tales problemas, el de la energía propia infinita, concernía a la electrodinámica cuántica. Muchos de los cálculos realizados en el seno de la teoría daban como resultado valores infinitos. El electrón, por ejemplo, interaccionaba con los fotones de su propio campo electromagnético de suerte tal, que su masa (o su energía) aumentaba de manera indefinida. Yukawa no conseguía resolver una cuestión que resistiría los análisis de las mentes más brillantes durante más de dos décadas. Como explicaría después: "Cada noche destruía las ideas que se me habían ocurrido durante el día; de regreso a casa, cruzando el río Kamo, me sentía desesperado."

Al final decidió atacar un problema que parecía más asequible, el de la naturaleza de la fuerza entre un protón y un neutrón. Heisenberg había propuesto que dicha fuerza se transmitía mediante el intercambio de un electrón. Como el electrón posee un momento angular intrínseco o espín igual a 1/2, la hipótesis de Heisenberg violaba uno de los principios fundamentales de la mecánica cuántica, el de conservación del momento angular. Ahora bien, el propio Heisenberg y Bohr, entre otros, acababan de sustituir las leyes clásicas por las cuánticas para describir el comportamiento de electrones y fotones; estaban prestos, pues, a renunciar a la física cuántica y aceptar que protones y neutrones obedecían leyes radicalmente distintas. Por desgracia, el modelo de Heisenberg predecía también que el alcance de la fuerza nuclear multiplicaba 200 veces el valor observado.

Yukawa descubrió que el alcance de una fuerza era inversamente proporcional a la masa de la partícula que la ejercía. Así, la fuerza electromagnética posee un rango infinito porque el fotón, que la transmite, no tiene masa. La fuerza nuclear, en cambio, está confinada en el interior del núcleo y debiera transmitirse por una partícula de masa 200 veces superior a la del electrón. Sería obligado que tal partícula nuclear poseyera espín 0 o 1 para que se conservara el momento angular.

Yukawa publicó estas observaciones en su primer artículo original, aparecido en *Proceedings of the PMSJ* (Sociedad Físico-Matemática de Japón) en 1935. Nadie se fijó en el escrito durante los dos años siguientes, a pesar de que estaba redactado en inglés. Su osada predicción de una nueva partícula se apartaba de la norma de Ockham, su famosa navaja, que aconseja no multiplicar los entes sin necesidad. En 1937 Carl D. Anderson y Seth H. Neddermeyer, del Instituto de Tecnología de California, identificaron en la radiación cósmica una partícula dotada de carga cuya masa era del orden exigido por la teoría de Yukawa. Pero tal partícula se detectaba a nivel del mar, lo que significaba que no se absorbía en la atmósfera superior y vivía 100 veces más de lo predicho por Yukawa.

Entretanto, Tomonaga había empezado a adentrarse con Nishina en la electrodinámica cuántica. De 1937 a 1939 trabajó con Heisenberg, en la Universidad de Leipzig, sobre la teo-

2. HIDEKI OGAWA (*segundo por la izquierda*) y sus hermanos en su casa de Kyoto, en 1912. Hideki tomó de su esposa el apellido Yukawa, por el que se le conoce. Hideki recibió el premio Nobel de física, Shigeki (*a la izquierda*) fue historiador de China, Tamaki (*tercero por la izquierda*) se convirtió en profesor de literatura china y Yoshiki enseñó metalurgia.

ría de las fuerzas nucleares. Yukawa coincidió con ellos al final de ese período, de camino hacia el congreso Solvay que debía celebrarse en Bruselas. La situación política obligó a cancelar el congreso y Yukawa y Tomonaga abandonaron Europa precipitadamente.

La guerra acabó con la edad de oro de la física cuántica. Muchos de los fundadores de la nueva física dejaron sus centros en Europa (como el de Gotinga) por otras latitudes, especialmente los Estados Unidos. Heisenberg, uno de los pocos que se quedaron en Alemania, siguió trabajando por un tiempo en teoría de campos (una generalización de la electrodinámica cuántica) y carteándose con Tomonaga.

Una guerra sin par

Yukawa era profesor en Kyoto cuando Japón entró en guerra, en 1941. Había entre sus alumnos dos radicales, Shoichi Sakata y Mitsuo Taketani. El marxismo se había ganado a los intelectuales, para quienes constituía un antídoto contra el militarismo del gobierno imperial.





3. EXCURSION AL MONTE FUJI de los físicos de los laboratorios del Riken (1936). Shinichiro Tomonaga está en la primera fila (*tercero por la izquierda*). Yoshio Nishina, "el jefe", director de uno de los grupos más importantes y productivos del Riken, es el tercero por la derecha (*primera fila*).

Los artículos de Taketani para la revista marxista *Sekai Bunka* (Cultura del mundo) llamaron la atención de la policía. Pasó encarcelado seis meses del año 1938; gracias a la intervención de Nishina fue liberado para permanecer bajo la custodia de Yukawa. Inmerso éste en la física, no manifestaba predilecciones políticas; sin embargo, siempre dio cobijo a los radicales en su laboratorio.

Sakata y Taketani elaboraron la teoría de las tres etapas, una suerte de filosofía marxista de la ciencia. A tenor de la misma, cuando un investigador descubre un nuevo fenómeno inexplicable, empieza por examinarlo minuciosamente para extraer sus regularidades. Luego, crea un modelo cualitativo que explique tales pautas. Por último, elabora una teoría matemática, cuantitativa, que justifique el modelo. Vendrá luego otro investigador que reiniciará un nuevo proceso. Así, la historia de la ciencia dibuja una espiral, que avanza en círculos. Esta filosofía ejerció cierto influjo sobre los jóvenes, entre los que se contaba uno de los autores de este artículo (Nambu).

La guerra seguía su curso en el Pacífico, pero los investigadores no suspendieron sus trabajos. Sakata y Takeshi Inoue sugirieron en 1942 que Anderson y Neddermeyer no habían visto la partícula de Yukawa, sino una partícula más ligera (hoy conocida como muon) que era un producto de la desintegración del pion, la auténtica partícula de Yukawa. Expusieron sus lucubraciones ante el Club del Mesón, un grupo informal de debate sobre física; las publicaron en una revista japonesa.

Yukawa dedicaba un día a la semana a la investigación de aplicación bélica, pero nunca decía de qué se trataba (sólo comentaba que leía la *Historia de Genji* durante el trayecto al laboratorio militar). Tomonaga, profesor en la Universidad de Tokyo Bunrika (la actual Universidad de Tsukuba), estaba más implicado en la logística de la guerra. Junto con Masao Kotani, de la Universidad de Tokyo, desarrolló una teoría de magnetrones (aparatos que generan ondas electromagnéticas en los sistemas de radar) para la armada. Heisenberg le hizo llegar, a través de un capitán de submarino, un artículo sobre cierta técnica que había inventado para describir las interacciones entre partículas cuánticas. Se trataba, en esencia, de una teoría de ondas, que Tomonaga aplicó al diseño de guías de onda para radar.

Simultaneaba su militarización con el estudio del problema de la energía propia infinita que había derrotado a Yukawa. Ideó un método para describir la interacción de varias partículas cuánticas (por ejemplo electrones) que se movieran a velocidades cercanas a la de la luz. Generalizando una idea original de Dirac, Tomonaga asignó a cada partícula coordenadas espaciales *y* su propia coordenada temporal. Por esa causa, la expresión recibió el nombre de "teoría de muchos tiempos". Este trabajo, de suma influencia en el desarrollo de la electrodinámica cuántica, apareció en 1943 en la revista institucional del Riken.

Para entonces, la mayoría de los estudiantes habían sido movilizados. A Nambu se le destinó al servicio de investigación en radar del ejército de Tierra. (La rivalidad entre el ejército y la armada hizo que se duplicaran esfuerzos.) Escaseaban los recursos y la técnica era muy primitiva; el ejército no logró desarrollar un sistema de radar móvil que pudiera detectar blancos enemigos. En cierto momento Nambu recibió un imán Permalloy de tres por tres pulgadas; con él debía investigar la detección aérea de submarinos. También se le encargó que robara de la armada el artículo sobre guías de onda de Tomonaga, calificado como "secreto", lo que consiguió visitando a un profesor confiado [*véase* "Yoichiro Nambu: soñador de cuerdas y gluones", por Madhusree Mukerjee, Perfiles; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, mayo de 1995].

(Incidentalmente, entre las contribuciones técnicas de Japón se hallaban los excelentes magnetrones diseñados por Kinjiro Okabe y la antena inventada en 1925 por Hidetsugu Yagi y Shintaro Uda, que aún puede verse sobre numerosos tejados. Las fuerzas armadas japonesas se dieron cuenta de la importancia de la "antena Yagi" gracias a un manual tomado a los ingleses.)

Los físicos jóvenes de Tokyo volvían a sus estudios en cuanto podían. Los profesores de la Universidad de Tokyo y Tomonaga daban clases especiales los domingos. En 1944 un grupo de alumnos (entre los que se hallaba Satio Hayakawa, citado al principio del artículo) fue relevado de la investigación militar y tornó a las aulas. Con todo, la situación era difícil: uno de los estudiantes vio arder su casa, otro fue llamado a filas y un tercero vio arder su casa antes de ser llamado a filas. Los seminarios se impartieron en varios sitios. Tomonaga, que siempre había mostrado una salud quebradiza, llegó a dar clases desde su cama.

Por otro lado, el ejército había requerido a Nishina para investigar las posibilidades de fabricar una bomba atómica. En 1943 concluyó que la empresa era factible si disponía de tiempo y dinero suficientes. Al parecer, Nishina pensó que este proyecto mantendría viva a la física japonesa hasta el final de la guerra. Se asignó a un joven físico de rayos cósmicos, Masa Takeuchi, la

4. NIELS BOHR, visitante de prestigio (*a la derecha*), discute de física con Nishina y Seishi Kikuchi (*de pie*) durante su viaje al Japón de abril de 1937. Nishina había trabajado en el instituto de Bohr en Copenhague en los años veinte y mantenía contacto con varios físicos europeos. Kikuchi, físico experimental, realizó algunos de los primeros estudios con ondas de electrones.

construcción de un dispositivo para separar el isótopo ligero de uranio, necesario para la bomba. También se obligó a Taketani, entre rejas de nuevo, a trabajar en el problema, cosa que no le importó demasiado, consciente de que no había ninguna posibilidad de éxito.

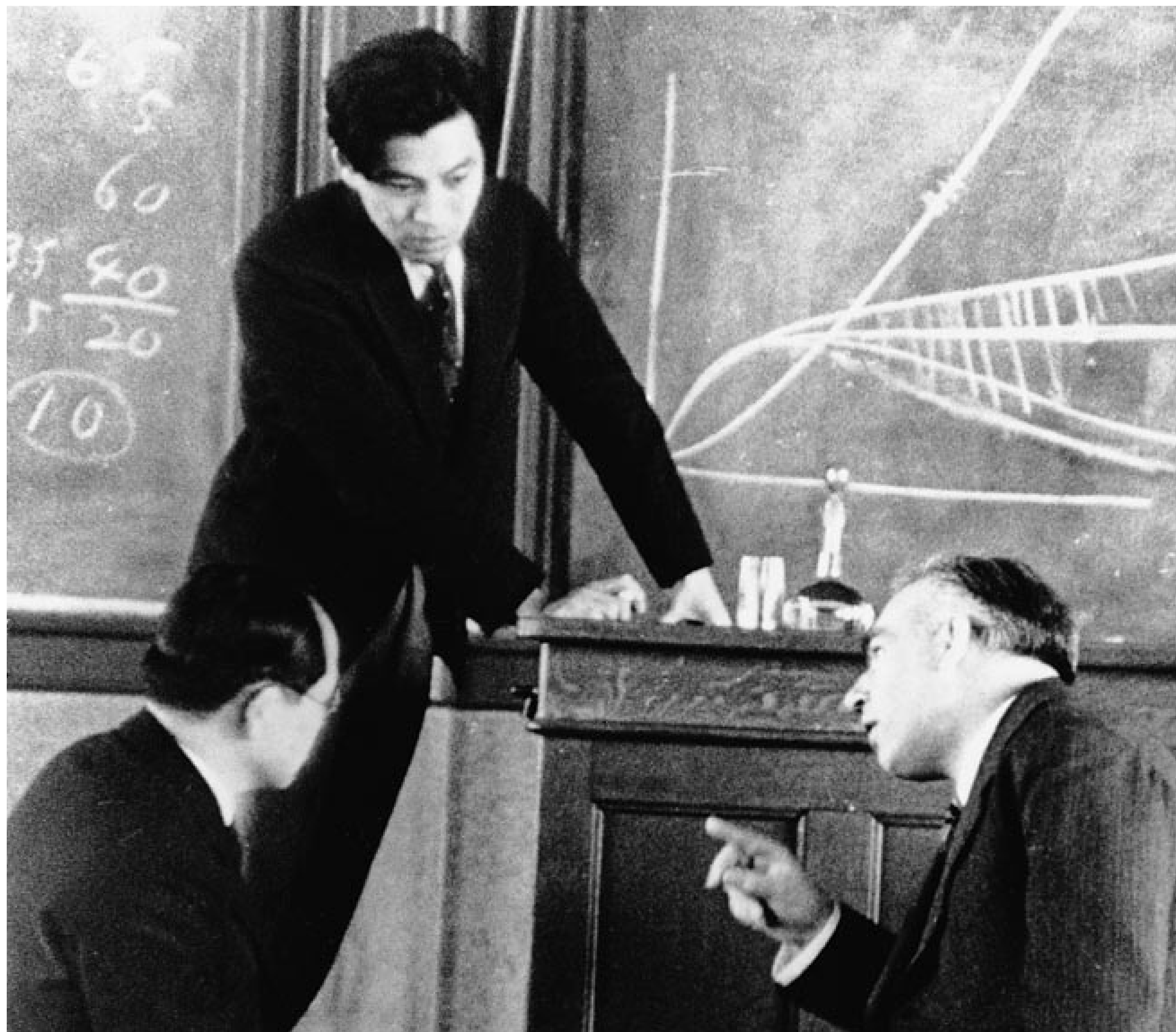
Al otro lado del Pacífico, el proyecto Manhattan ocupaba a 150.000 hombres y mujeres, por no hablar de la constelación de genios y los 2000 millones de dólares invertidos en la tarea. Compárese con lo que ocurría en el bando nipón: cuando los investigadores japoneses se dieron cuenta de que necesitarían azúcar para producir hexafluoruro de uranio (paso previo a la extracción del uranio), tuvieron que aportar sus propias raciones. Los trabajos de la armada empezaron con idéntica escasez y demasiado tarde, en 1943. Terminada la guerra, todo lo que ambos proyectos habían logrado era un fragmento de uranio del tamaño de un sello, que todavía estaba por enriquecer.

Para entonces dos bombas atómicas habían caído sobre Japón. Luis W. Alvarez, de la Universidad de Berkeley, viajaba en el avión que lanzó la segunda, sobre Nagasaki. Alvarez lanzó también tres micrófonos para medir la intensidad de la explosión, cada uno de los cuales estaba envuelto por una carta (y dos fotocopias). La carta, escrita por él y dos colegas más de la misma universidad, Philip Morrison y Robert Serber, estaba dirigida a Riokichi Sagane, hijo de Nagaoka. Sagane era un físico experimental, del grupo de Tomonaga, que había pasado dos años en Berkeley estudiando el ciclotrón, una máquina enorme para el estudio de la física de partículas. Allí había conocido a los tres norteamericanos que ahora intentaban informarle de la naturaleza de la bomba. La carta fue recuperada por la policía militar. Sagane sólo supo de ella después de la guerra.

Una paz hambrienta

Tras la rendición en agosto de 1945, Japón estuvo sometido a la ocupación americana durante siete años. La administración del general Douglas MacArthur reformó, liberalizó y expandió el sistema universitario, pero prohibió la experimentación en física nuclear y disciplinas adyacentes. Se desmantelaron los ciclotrones y se arrojaron al mar para evitar que pudieran usarse en la investigación bélica nuclear.

En cualquier caso, el hundimiento de la economía no permitía el lujo de la investigación experimental.



Tomonaga y su familia vivían en lo que quedaba de un laboratorio bombardeado. Nambu, ayudante de investigación de la Universidad de Tokyo, se acomodó en el laboratorio durante tres años, durmiendo sobre un colchón de paja y llevando siempre uniforme militar por falta de medios para comprarse otra indumentaria. Los despachos contiguos también estaban ocupados, en un caso por un profesor con toda su familia.

El afán primerísimo era poder comer. A veces, Nambu encontraba sardinas en el mercado de Tokyo, que pronto apestaban porque no tenía nevera. Los fines de semana iba al campo por si podía sonsacar algo de los campesinos.

Nambu compartía despacho con otros físicos. Uno de ellos, Ziro Koba, trabajaba con el grupo de Tomonaga en Bunrika sobre el problema de la energía propia. Otros se habían especializado en sólidos y líquidos (física de la materia condensada) bajo la dirección de Kotani y su ayudante Ryogo Kubo, que luego se haría famoso por sus teoremas de mecánica estadística. Todos compartían sus conocimientos de física y visitaban periódicamente una biblioteca fundada por MacArthur, para leer las revistas que llegaban a Japón.

En una reunión en 1946 Sakata, que estaba en la Universidad de Nagoya (cuyo departamento de física había sido trasladado a una escuela de la periferia), propuso un método para tratar la energía propia infinita del electrón compensando la fuerza electromagnética mediante una fuerza desconocida que, al final del cálculo, se hacía desaparecer. (Al mismo tiempo, Abraham Pais, del Instituto de Estudios Avanzados de Princeton, propuso una solución similar.) Aunque el método no se hallaba exento de puntos débiles, permitió al grupo de Tomonaga idear la manera de deshacerse de los valores infinitos, mediante un método que andando el tiempo se llamaría de renormalización.

Esta vez los resultados aparecieron en *Progress of Theoretical Physics*, una publicación en lengua inglesa fundada por Yukawa en 1946. En septiembre de 1947 Tomonaga leyó en *Newsweek* que Willis E. Lamb y Robert C. Retherford habían obtenido en la Universidad de Columbia un importante resultado experimental. El electrón de un átomo de hidrógeno puede ocupar varios estados cuánticos; se creía que dos de tales estados eran de la misma energía, pero resultaron ser de energías ligeramente distintas.

Inmediatamente después de conocerse este descubrimiento, Hans Bethe, de la Universidad de Cornell, ofreció un cálculo provisional, no relativista, del “desplazamiento Lamb”, como dio en llamarse a la diferencia de energía. El efecto consiste en un cambio finito en la energía propia infinita del electrón, debido al movimiento en el interior del átomo. Tomonaga y sus discípulos calcularon el valor relativista mediante el tratamiento correcto de las cantidades infinitas.

Su trabajo guardaba un estrecho parecido con el de Julian S. Schwinger, de la Universidad de Harvard. Años después, Tomonaga y Schwinger se sorprendieron de que sus carreras presentaran tantos paralelismos: ambos habían trabajado en radar, propagación de ondas y magnetrones durante la guerra, y ambos habían usado la teoría de Heisenberg para resolver el mismo problema. Los dos compartieron el premio Nobel con Richard Feynman en 1965 por el desarrollo de la electrodinámica cuántica. (Feynman había seguido un razonamiento distinto, que implicaba electrones que retrocedían en el tiempo. Freeman Dyson, del Instituto de Estudios Avanzados, había demostrado que el enfoque de Feynman era equivalente al de Tomonaga y Schwinger.) Además, Tomonaga en japonés y Schwinger en alemán significan “oscilador”, un sistema fundamental en la física.

Al mismo tiempo que se anunciaba el descubrimiento del efecto Lamb, un grupo de físicos descubría en Inglaterra la desintegración de un pion en un muon mediante placas fotográficas expuestas a la radiación cósmica a gran altura. El hallazgo confirmaba la espectacular predicción de Inoue, Sakata y Yukawa. Pronto quedó claro que Yukawa había descubierto una ley de fuerzas decisiva: se transmiten por partículas de espín entero cuya masa determina el alcance de la fuerza. La táctica de postular la existencia de una nueva partícula había dado excelentes resultados. Durante el siglo XX se han descubierto numerosas partículas subatómicas, predichas muchas de ellas con años de antelación.

En 1947 los físicos empezaron a observar nuevas partículas, tan raras, que las calificaron de “extrañas”. No aparecían con frecuencia, pero solían hacerlo en pares y vivían durante un período anómalamente largo de tiempo. Por fin, Murray Gell-Mann, del Instituto de Tecnología de California, e, independientemente, Kazuhiko Nishijima, de la Ciudad Universitaria de Osaka, y otros físicos japoneses, percibieron una regularidad en las propiedades de las nuevas partículas; asociaron a esa pauta una característica cuántica llamada “extrañeza”. (Discernir tal regularidad fue el primer paso en la teoría de las tres etapas.)

Durante los años siguientes Sakata y sus colaboradores intervinieron activamente en la identificación y clasificación de las partículas que iban apareciendo, llegando a postular un modelo matemático, o tríada, que es el antecesor directo del modelo



5. INSTANTANEA tomada en Rochester (Nueva York) hacia 1953, de un grupo de investigadores japoneses junto a Richard Feynman. Masatoshi Koshiba (*fila posterior, a la izquierda*) diseñaría el laboratorio de Kamiokande, mientras que el resto de los miembros del grupo destacarían en física teórica. La imagen fue captada por Nambu (*primera fila, en el centro*), de quien no puede decirse que sobresalga en este campo.

de quarks. (El modelo de tríadas corresponde a la segunda etapa. Actualmente la física de altas energías cuenta con una teoría precisa de partículas y fuerzas, el modelo estándar, y se halla en la tercera y última etapa.)

Los físicos japoneses habían ido reanudando el contacto con los físicos norteamericanos creadores de la bomba atómica. Los bombardeos masivos de Tokyo y los holocaustos de Hiroshima y Nagasaki habían sido traumáticos, incluso para los contrarios a la guerra. Por otro lado, la ocupación, con su programa de liberalización, no fue agobiante. Quizás el elemento decisivo fue su común fascinación por la ciencia.

La reconciliación

Dyson ha explicado cómo recibió Bethe, en 1948, el primero de los dos números de *Progress in Theoretical Physics*, impreso en basto papel marrón. En el artículo de Tomonaga del segundo número se hallaba la idea central de la teoría de Schwinger. Dyson escribió que "entre las ruinas y el caos de la guerra, Tomonaga había sido capaz de mantener un grupo de investigadores en física teórica que en algunos aspectos se hallaba por delante de cualquier otro grupo del resto del mundo. Trabajando por su cuenta había sentado las bases de la nueva electrodinámica cuántica, cinco años antes que Schwinger y sin la ayuda de los experimentos de Columbia. Para nosotros era como una voz que llegaba de las profundidades".

J. Robert Oppenheimer, director del Instituto de Estudios Avanzados, invitó a Yukawa a visitar el instituto. Pasó allí un año, el siguiente en Columbia y recibió el premio Nobel en 1949. Tomonaga visitó también el Instituto, encontrándolo muy estimulante, pero echaba de menos su país: "Me siento como si estuviera exiliado en el paraíso", escribió a sus antiguos discípulos. Al cabo de un año regresó a Japón, después de haber estado trabajando en una teoría de partículas que se mueven en una dimensión, de gran interés para los teóricos de las supercuerdas.

Desde principios de los cincuenta, los físicos más jóvenes empezaron a viajar a los Estados Unidos. Algunos, como Nambu, terminaron por instalarse allí. La fuga de cerebros fue mitigada por el contacto entre los expatriados y sus colegas en Japón. Una de las maneras de mantenerlo consistía en enviar cartas a un boletín informal (*Soryushiron Kenkyu*), que solía leerse en voz alta durante las reuniones del grupo de investigadores que sucedió al Club del Mesón.



6. TOMONAGA posando en casa. Esta estampa que rezuma elegante gravedad fue tomada en 1960, cinco años antes de que Tomonaga compartiera el premio Nobel por su solución a los problemas de divergencia de la electrodinámica cuántica. Había realizado ese trabajo durante la guerra.

Yukawa se convirtió en 1953 en director de un nuevo instituto de investigación en Tokyo, el actual Instituto Yukawa de Física Teórica. Ese mismo año él y Tomonaga acogieron un congreso internacional de física teórica en Tokyo y Kyoto, en el que participaron cincuenta y cinco físicos extranjeros, incluido Oppenheimer. Se dice que Oppenheimer quería visitar el magnífico Mar Interior, pero Yukawa le quitó la idea de la cabeza porque creía que a Oppenheimer le afectaría ver la cercana ciudad de Hiroshima. A pesar de su inmersión continuada en pensamientos abstractos, Yukawa y Tomonaga formaron parte del movimiento antinuclear y firmaron varias peticiones por la destrucción de las armas atómicas.

En 1959 Leo Esaki, alumno de doctorado de la Universidad de Tokyo, presentó una tesis sobre el comportamiento cuántico de los semiconductores. Este trabajo contribuyó al desarrollo del transistor. En 1973 Esaki ganaría un tercer premio Nobel de física para Japón, compartido con Ivar Giaever y Brian D. Josephson.

¿Por qué las peores décadas del siglo para Japón fueron las más creativas para sus físicos teóricos? Quizá la mente inquieta se evadió a los horrores de la guerra en la pura contemplación de la teoría. Quizá la guerra acentuara un aislamiento proclive a la originalidad. No cabe dudar del debilitamiento de la forma tradicional de sumisión feudal a profesores y burócratas. Quizá los físicos pudieron por una vez explorar sus ideas.

O quizás estamos ante un período tan extraordinario que no admite explicación.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

"TABIBITO" (THE TRAVELER). Hideki Yukawa. Traducción al inglés de L. Brown y R. Yoshida. World Scientific, 1982.

PROCEEDINGS OF THE JAPAN-USA COLLABORATIVE WORKSHOPS ON THE HISTORY OF PARTICLE THEORY IN JAPAN, 1935-1960. Dirigido por Laurie M. Brown *et al*. Yukawa Hall Archival Library, Research Institute for Fundamental Physics, Universidad de Kyoto, mayo de 1988.

Evaluación del tamaño de los programas

A diferencia del petróleo, el acero o el papel, los programas informáticos constituyen bienes intangibles. Esta esquiva peculiaridad hace difícil su cuantificación

Capers Jones

La sociedad moderna depende cada vez más de la informática, y suerte es que así sea. Los programas instalados en los ordenadores realizan de forma rutinaria tareas —como la gestión de nóminas, el registro de transacciones bancarias o la reserva de billetes— que a una persona, sin ayuda, le resultarían extraordinariamente laboriosas. Son también programas los encargados de procesos que exceden de la capacidad de los humanos; por ejemplo, las búsquedas en Internet entre inmensos volúmenes de información.

Mas, a pesar de todo, la programación informática constituye una magnitud intangible, cuya medición resulta de una dificultad diabólica. ¿De qué forma se ha de proceder para determinar el tamaño de los programas?

No estamos ante un mero ejercicio académico. La industria, carente de buenos sistemas de calibración de los programas, ha tenido dificultades para mejorar la calidad de las aplicaciones informáticas y el rendimiento de los programadores durante su desarrollo. La verdad es que se tiene sólo una idea nebulosa del calibre de los programas y de la productividad de sus programadores. Por ello, la previsión de las inversiones en tiempo y en dinero necesarias para la creación de programas ha llegado a ser tarea de tal dificultad, que los retrasos y recargos constituyen no la excepción, sino la regla.

CAPERS JONES dirige la sección técnica de Artemis Management Systems. Ha diseñado diversos instrumentos para la medición del coste y calidad de los programas y ha escrito 11 libros sobre la productividad de los programadores y la calidad de los programas.

La programación puede ser una técnica plagada de problemas, como ha evidenciado la debacle del sistema de gestión de equipajes del aeropuerto internacional de Denver, que obligó a retrasar más de un año la puesta en servicio de las instalaciones. Es más, hasta que el llamado "problema del año 2000" se hizo apremiante, la mayoría de las organizaciones no sabían siquiera cuántos programas poseerían, a pesar de que constituyen recursos de coste elevado e importancia crítica. En mi opinión, este problema fundamental —la medición de los programas— supone uno de los principales obstáculos con que tropieza hoy la industria de los programas informáticos.

Una forma obvia de estimar el tamaño de los programas podría consistir en contar el número total de octetos necesarios para guardar un programa en discos de ordenador. Otro método podría consistir en contar el número de líneas de "código", esto es, de la kilométrica lista de instrucciones que cada aplicación informática exige. Tales medidas, sin embargo, no siempre revelan la verdadera capacidad del programa. En ocasiones, un programa de tres millones de líneas puede poseer una funcionalidad mayor y ofrecer más posibilidades que una aplicación de cinco millones.

Por esta razón, un método más idóneo podría fundarse en la evaluación de las operaciones que realiza un programa determinado. Un método formal para ello consiste en el recuento de "puntos funcionales", que son indicadores cuantitativos de lo que puede hacer un programa. Se tomó esta senda hace ya más de veinte años. No obstante, se ignora si el método de puntos funcionales acabará por ofrecer un sistema universal de medición de los programas.

Por su naturaleza, los ordenadores digitales son meros recipientes de los programas que los hacen funcionar. Un reproductor de discos compactos opera de modo similar. Introduzcamos una sinfonía de Mozart en el reproductor, y escucharemos música clásica; pongamos un disco de Carlos Gardel, y oiremos tangos. De forma similar, según los distintos programas, un ordenador podrá servir para el proceso de textos, para el manejo de hojas de cálculo o para la lectura de documentos tomados de la WWW (la Malla Máxima Mundial).

Los programas constan de series de millares (e incluso de millones) de órdenes individuales, que instruyen al ordenador para ejecutar diversas acciones: presentación de información, realización de cálculos o almacenamiento de datos. El programador, por seguir con la analogía musical, viene a ser como un compositor. Así como el compositor concibe la música y después la va describiendo nota a nota, el programador imagina y después redacta el programa, instrucción tras instrucción.

En este punto, sin embargo, el paralelismo con la música empieza a fallar. Para empezar, los compositores utilizan unos mismos símbolos y notaciones, con independencia de que escriban una canción popular o un aria de ópera. Los programadores, por otra parte, tienen a su disposición no menos de 500 lenguajes de ordenador distintos. Algunos de los lenguajes de programación, como el COBOL, se idearon para los problemas de las

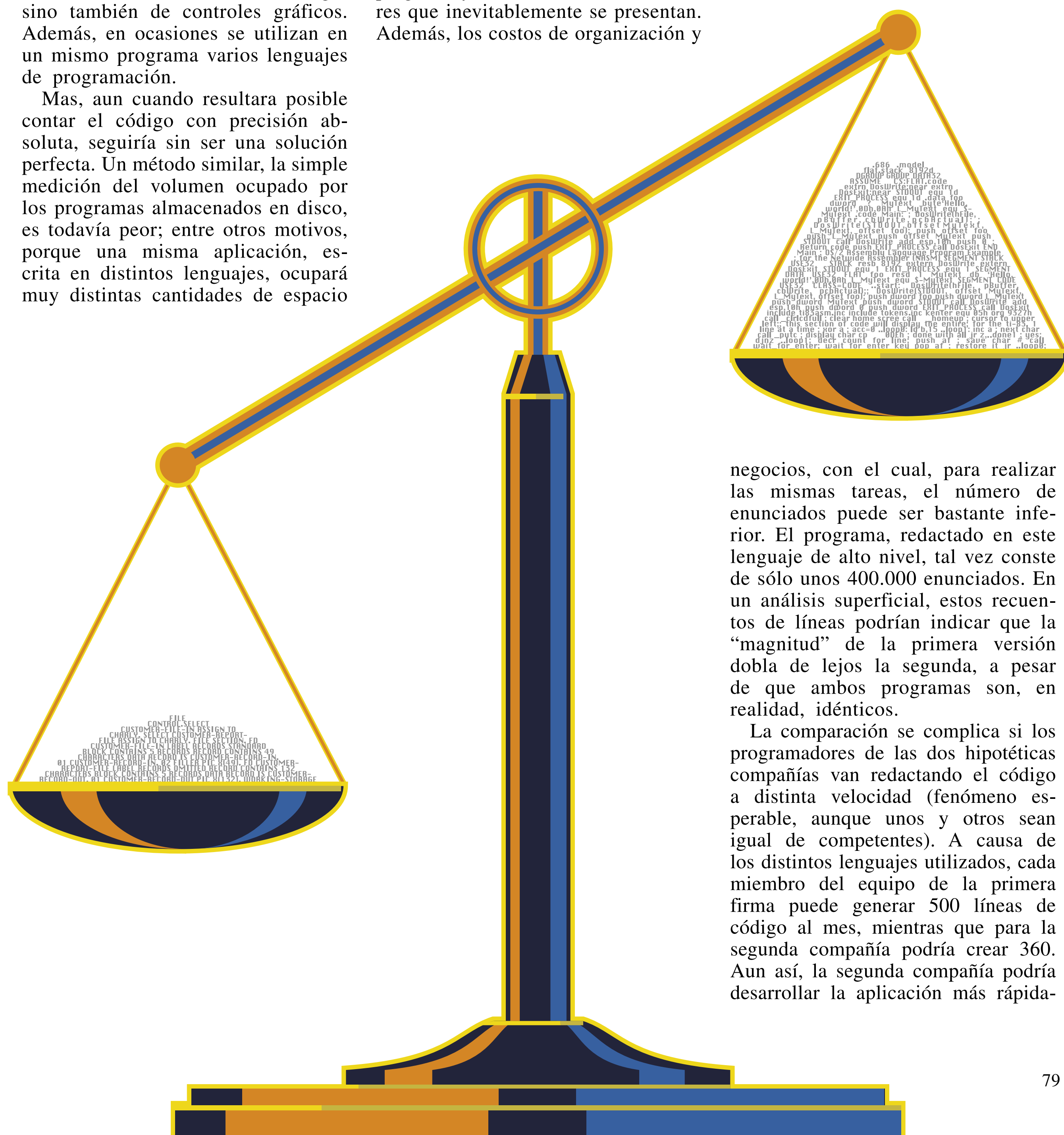
empresas. Otros, como el FORTRAN, lo fueron para trabajos científicos o matemáticos. Y otros todavía, como el PL/I, son idóneos para una amplia gama de aplicaciones.

La existencia de lenguajes tan diversos, cada uno con su propia estructura y sintaxis, constituye una de las razones por las que el recuento de las líneas de código se torna difícil y poco fiable. Ni siquiera existen reglas o normas generales para determinar en todos los lenguajes de programación qué constituye una línea de código. En el caso de lenguajes más modernos, como Visual Basic, la noción de línea apenas tiene significado; en ellos, para determinar el funcionamiento de la aplicación que se está desarrollando, los programadores se valen no sólo de código, sino también de controles gráficos. Además, en ocasiones se utilizan en un mismo programa varios lenguajes de programación.

Mas, aun cuando resultara posible contar el código con precisión absoluta, seguiría sin ser una solución perfecta. Un método similar, la simple medición del volumen ocupado por los programas almacenados en disco, es todavía peor; entre otros motivos, porque una misma aplicación, escrita en distintos lenguajes, ocupará muy distintas cantidades de espacio de almacenamiento, incluso tras su conversión al lenguaje binario de ceros y unos del ordenador. Por consiguiente, la medición del volumen bruto puede dar lugar a resultados muy engañosos, especialmente en el caso de programas grandes.

Muchas de las aplicaciones empleadas ahora constan de más de un millón de enunciados. Determinadas aplicaciones pasan de 10 millones. Los costos de preparación de tales programas vienen determinados por el costo del proceso real de codificación y por otros muchos elementos. En la práctica, las compañías dedican mayores sumas a la producción de documentos en papel (especificaciones y manuales para el usuario), a los ensayos de funcionamiento del programa y a la corrección de los errores que inevitablemente se presentan. Además, los costos de organización y dirección de un proyecto informático grande pueden ser muy altos.

El hecho de que una fracción notable del trabajo de construcción de aplicaciones grandes no guarde relación directa con la codificación engendra una sorprendente paradoja. Imaginemos que dos compañías deciden crear programas que realizan las mismas cosas. Una de ellas utiliza lenguaje ensamblador, que requiere numerosas instrucciones para realizar tareas básicas, como la adición de dos números. Escrita en un lenguaje de bajo nivel, la aplicación requiere, pongamos por caso, un millón de líneas de código. La segunda compañía emplea COBOL, un lenguaje concebido para el mundo de los



negocios, con el cual, para realizar las mismas tareas, el número de enunciados puede ser bastante inferior. El programa, redactado en este lenguaje de alto nivel, tal vez conste de sólo unos 400.000 enunciados. En un análisis superficial, estos recuentos de líneas podrían indicar que la "magnitud" de la primera versión dobla de lejos la segunda, a pesar de que ambos programas son, en realidad, idénticos.

La comparación se complica si los programadores de las dos hipotéticas compañías van redactando el código a distinta velocidad (fenómeno esperable, aunque unos y otros sean igual de competentes). A causa de los distintos lenguajes utilizados, cada miembro del equipo de la primera firma puede generar 500 líneas de código al mes, mientras que para la segunda compañía podría crear 360. Aun así, la segunda compañía podría desarrollar la aplicación más rápida-

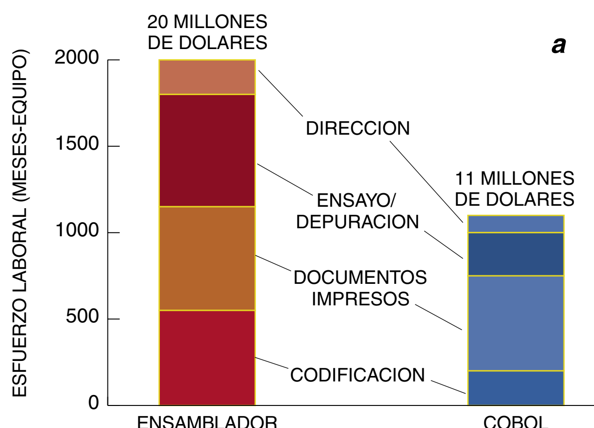
mente —1100 meses-equipo, frente a 2000—, entre otras razones porque es menor el número de líneas que se ha de escribir y porque los programas en lenguajes de alto nivel requieren menor depuración. Por tanto, el costo total para la primera compañía podría ser de 20 millones de dólares, mientras que para la segunda se quedaría en 11 millones. Y ello, a pesar de que cada línea de código le habría costado a la primera compañía 20 dólares, y a la segunda, 27,50. Podría parecer, pues, que los programadores de la primera compañía son más productivos, por más que la segunda es capaz de desarrollar la misma aplicación antes y con menos coste. En definitiva, un coste inferior por línea no constituye de suyo un indicador de rentabilidad económica.

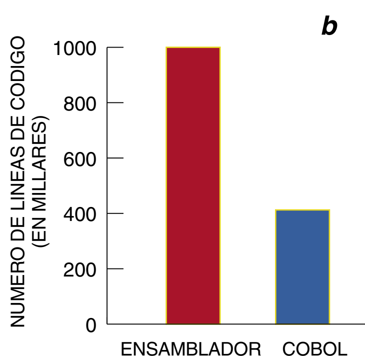
Como es obvio, el recuento ciego de líneas de código puede inducir a error. De ello se dieron cuenta hace mucho los expertos. Por eso, varios equipos de investigación de la compañía IBM empezaron a explorar otros métodos de medición de los programas. Uno de los grupos, del que formaba parte el autor, observó la paradoja de productividad en 1973, al comparar los programas escritos en lenguaje ensamblador con otros programas desarrollados en PL/I. Los primeros exigían, por término medio, unas cuatro veces más enunciados que los segundos. Empero, la codificación en uno u otro lenguaje podía ejecutarse más o menos al mismo ritmo.

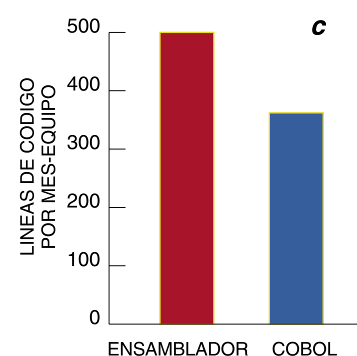
La solución obvia que dimos al problema de comparar manzanas con naranjas consistió, lisa y llanamente, en cuadruplicar el recuento de líneas en PL/I para convertirlo en el número equivalente de enunciados en ensamblador. Este método proporcionaba una equivalencia burda. Distaba de ser ideal. En esencia, lo que estábamos haciendo era un patrón monetario, como si estuviéramos convirtiendo dólares en yenes.

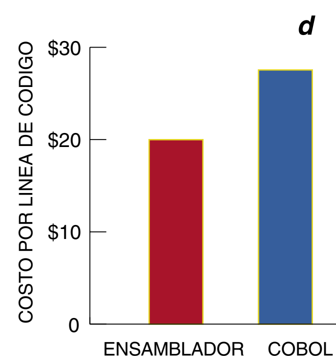
Otros iniciaron un programa de investigación fundamental. El grupo de Allan Albrecht decidió formular unidades de complejidad en la programación informática, a las que denominaron puntos funcionales. Al diseñar su nuevo método de recuento, se esforzaron por independizarlo de los lenguajes de programación.

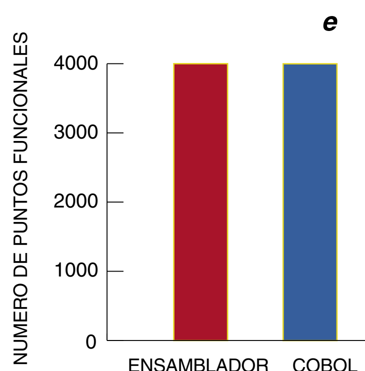
Para el cálculo de los puntos funcionales de un programa se exami-

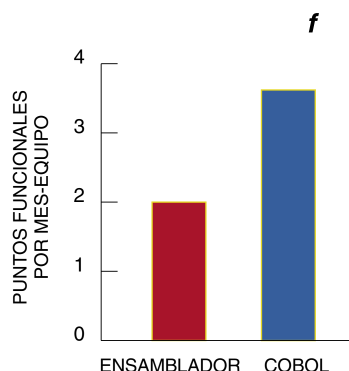


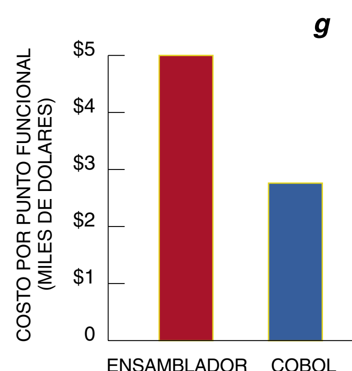












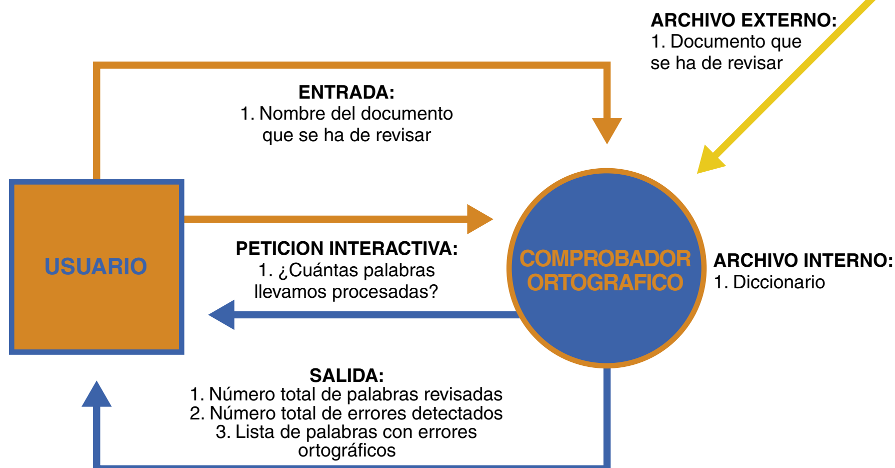
1. EL ANALISIS ECONOMICO de los programas exige métodos adecuados de medición de su tamaño, si queremos que los resultados no induzcan a error. Tomemos una misma aplicación escrita en distintos lenguajes de programación, como ensamblador y COBOL. El primero exige más trabajo, con el consiguiente mayor coste (*a*). Si la medición consistiera en el recuento del número de líneas de código, la versión en ensamblador parecería duplicar con creces su equivalente en COBOL (*b*), a pesar de que ambas hacen lo mismo. Tal distorsión podría hacer pensar que el proyecto en ensamblador tiene mayor productividad (*c*) y que es económicamente preferible (*d*). Pero si los programas se miden por puntos funcionales, indicadores de sus capacidades, los dos programas serán de igual tamaño (*e*), lo que proporciona una imagen más auténtica de la productividad (*f*) y el costo (*g*).

nan cinco atributos: sus entradas, sus salidas, las peticiones interactivas (en las que el usuario solicita algo y el ordenador ha de facilitar una respuesta), los archivos lógicos externos (las interfases) y los archivos lógicos internos. Tomemos, por ejemplo, un sencillo programa de revisión ortográfica que tenga una entrada (el nombre del archivo que ha de revisarse), tres salidas (el número total de palabras revisadas, el número total de errores y una lista de las palabras erróneamente escritas), una petición (el usuario puede obtener interactivamente el número de palabras procesadas hasta el momento), un archivo externo (el documento a inspeccionar) y un archivo interno (el diccionario). Para este sencillo programa, el número de elementos es $1+3+1+1+1=7$.

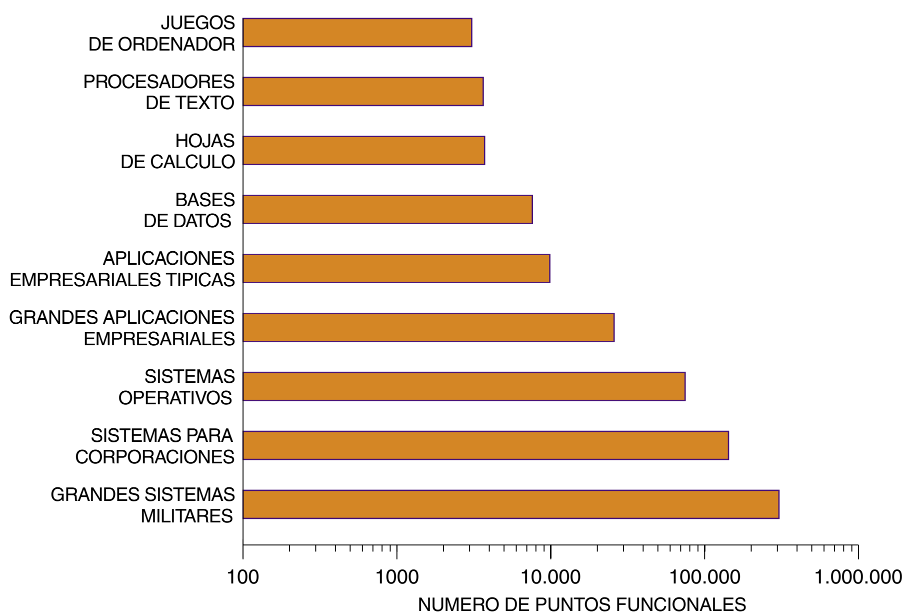
En la práctica, el análisis mediante puntos funcionales resulta ser mucho más complicado que el mero recuento de los cinco tipos de atributos. Los profesionales, al aplicar este método, introducen diversas ponderaciones que toman en cuenta la complejidad (reducida, normal o elevada) de cada elemento, siguiendo directrices de cuyo mantenimiento y actualización se ocupa un ente internacional, la IFPUG ("International Function Point User's Group"), con sede en Westerville. Los cálculos reales son complicados; en nuestro caso, la suma ponderada de los puntos funcionales correspondientes al ejemplo de un corrector ortográfico sencillo sería 40, si cada uno de sus 7 elementos se moviera en el ámbito de la complejidad media.

Por último, el total de puntos funcionales se incrementa o decrece mediante un coeficiente multiplicador para ajustar la evaluación subjetiva de la dificultad del sistema. Este ajuste se funda en 14 factores; entre ellos, considerar si el procesamiento de la aplicación se repartirá en distintos ordenadores y si será preciso diseñar secciones del programa de modo que puedan aprovecharse en futuros programas.

El cálculo de puntos funcionales resulta francamente complicado en programas complejos. Se reserva a especialistas titulados. Pocos son los directores de programas que necesitan conocer la mecánica real del recuento de puntos funcionales, pero todos ellos deberían comprender las evaluaciones de productividad y calidad que se están expresando con tales mediciones.



2. LOS PUNTOS FUNCIONALES proporcionan un método de evaluación del tamaño de un programa, considerado desde el punto de vista de lo que puede realizar. Tal medición requiere el examen de cinco atributos de una aplicación, a saber: sus entradas, sus salidas, sus peticiones interactivas, sus archivos externos y sus archivos internos. Sea un verificador ortográfico. El número de tales elementos es siete; cada elemento ha de ser ponderado de acuerdo con su complejidad individual. La suma ponderada de los puntos funcionales se incrementa o rebaja después para tener en cuenta la complejidad subjetiva del programa, que se juzga atendiendo a 14 criterios. El total definitivo indicará así la funcionalidad y la complejidad de la aplicación.



3. EL TAMAÑO DE LOS PROGRAMAS típicos, como los procesadores de textos y los sistemas operativos, es susceptible de comparación mediante puntos funcionales. Los grandes sistemas informáticos de uso militar son las aplicaciones de mayor tamaño, que contienen unos 300.000 puntos funcionales (unos 27 millones de líneas de código).

Los puntos funcionales, por ser independientes del lenguaje de programación utilizado, proporcionan el método más preciso para la comparación de programas distintos. En el caso del anterior ejemplo paradójico, si las aplicaciones en lenguaje ensamblador y las en COBOL contienen 4000 puntos funcionales (ambos programas, por cumplir la misma misión, habrán de sumar igual número de puntos), el costo total correspondiente a la primera compañía es de 5000 dólares por punto funcional, siendo en cambio de 2750 para la segunda. Este resultado dibuja una imagen más exacta de los aspectos económicos de los dos proyectos.

Valiéndose de puntos funcionales, los directivos de las compañías pueden efectuar análisis más fiables de productividad y calidad. Se trata

Anotación de los puntos

La metodología de puntos funcionales permite a los analistas juzgar la complejidad de los programas informáticos atendiendo a 14 criterios. La evaluación real, reservada a los expertos, constituye un proceso detallado con directrices especificadas por el Grupo Internacional de Usuarios de Puntos Funcionales ("International Function Point User's Group") con sede en Westerville. Se enumeran a continuación los 14 aspectos considerados, con ejemplos de programas de alta puntuación en cada caso.



1. Complejas comunicaciones de datos: Un programa para un banco multinacional que ha de gestionar transferencias dinerarias electrónicas desde instituciones financieras de todo el mundo.

2. Procesamiento distribuido: Un motor de búsqueda en la Malla, donde el procesamiento corre a cargo de más de una docena de ordenadores servidores que operan en tándem.

3. Objetivos de funcionamiento muy estrictos: Un sistema de control de tráfico aéreo encargado de facilitar en todo instante las posiciones exactas de los aviones a partir de datos obtenidos por radar.

4. Configuración de uso intensivo: Un sistema para un campo universitario, en el que centenares de estudiantes se registran simultáneamente para recibir clases.



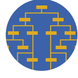
5. Tasas de transacción rápidas: Un programa bancario que ha de realizar millones de transacciones en horario nocturno para cerrar todos los libros antes del día laborable siguiente.

6. Ingreso de datos en línea: Un programa de aceptación de préstamos hipotecarios, en el que los funcionarios introducen interactivamente en un sistema informático datos extraídos de formularios impresos cubiertos por los solicitantes de préstamos.



7. Amigabilidad en el diseño: Programas para puntos de información y venta de billetes de metro dotados de pantalla táctil; en ellos los viajeros abonan el importe con tarjeta de crédito.

8. Actualización "en línea" de datos: Sistema para líneas aéreas, en el cual las agencias de viajes pueden efectuar reservas de plaza o adquirir billetes. El programa ha de poder bloquear y después modificar ciertos registros, para evitar que una misma plaza se venda dos veces.



9. Procesamiento complejo: Programas de uso médico, que a partir de un conjunto de síntomas de un paciente efectúan una amplia serie de decisiones lógicas para llegar a un diagnóstico preliminar.

10. Polivalencia: Un procesador de textos diseñado de modo que las barras de herramientas de sus menús puedan incorporarse en otras aplicaciones, como hojas de cálculo o generadores de informes.

11. Facilidad de instalación: Una aplicación para control de equipos, que pueda ser instalada por personal no especializado en una plataforma petrolífera en el mar.

12. Facilidad operacional: Un programa para el análisis de enormes números de registros financieros que ha de procesar la información de modo que se minimice el número de veces que los operadores de los ordenadores deban descargar y recargar las cintas donde se guardan los datos.



13. Multiplicidad de emplazamientos: Programa de nóminas para una empresa multinacional, que ha de tomar en cuenta las diferentes características de diferentes países, con diversidad de monedas y normativas en el impuesto sobre la renta.

14. Versatilidad: Un programa de previsión financiera capaz de efectuar pronósticos mensuales, trimestrales o anuales a la medida de un determinado gestor, quien podría necesitar que la información estuviera dividida según regiones geográficas o líneas de productos.

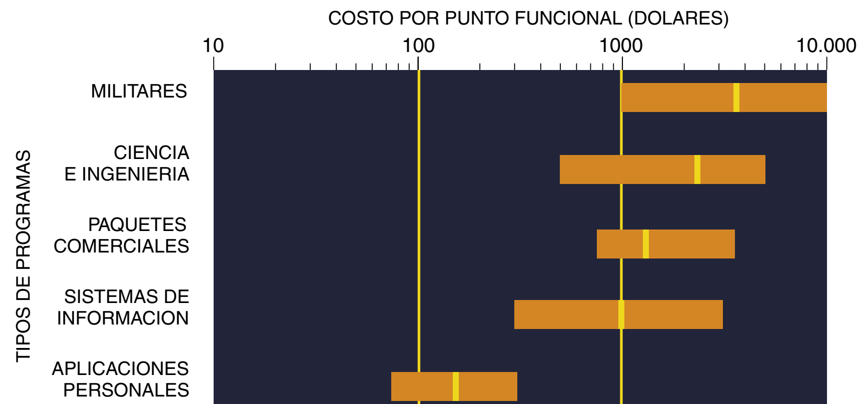
del método habitual en los Estados Unidos y en Europa para estudios de este tipo. El número total de proyectos informáticos cuya medición se ha efectuado por medio de puntos funcionales pasa de 100.000. El autor y sus colegas, entre otros, se han servido de datos tomados de estos estudios con el propósito de examinar las variaciones de productividad y calidad atendiendo a los países, la industria y el lenguaje de programación.

Tales investigaciones han engendrado muchas reglas empíricas útiles, que sirven de orientación a las compañías de desarrollo de programas, en especial, antes de emprender proyectos grandes. (Si todas las características y funciones del programa quedan especificadas al empezar, es posible calcular el número total de puntos funcionales sin haber escrito aún una sola línea de código.) Así, al elevar el total de puntos funcionales a la potencia 1,25 se obtiene una estimación burda del número de errores que será preciso depurar. Al dividir el número de puntos funcionales entre 150, se tiene la cifra aproximada de programadores, analistas de programación y técnicos requeridos para el desarrollo de esa aplicación, mientras que al elevar el número de puntos funcionales a 0,4 se tiene una estimación razonable de los meses que tardará el personal en terminar el proyecto. Como es obvio, estas reglas empíricas no pueden sustituir las estimaciones formales y detalladas, pero sí proporcionan unas primeras indicaciones que permiten rebajar previsiones optimistas en exceso, un problema frecuente en el desarrollo de programas.

Pese a la conveniencia de tal información, las organizaciones no suelen efectuar mediciones útiles de los programas. Aunque han sido más de 100.000 los proyectos hasta la fecha evaluados mediante puntos funcionales, tal número no alcanza ni el 1 por ciento de las aplicaciones informáticas hoy en uso. En las empresas de programación medianas, con menos de 100 profesionales de programación, no se emplea todavía de forma generalizada ni el método de los puntos funcionales ni ningún otro. En cambio, este método de medición sí ha llegado a ser habitual en compañías grandes que emplean más de 10.000 personas en el desarrollo, ensayo y mantenimiento de programas informáticos. Para tales corporaciones la programación constituye un costo de primer orden, que exige mediciones y evaluaciones precisas.

También resulta interesante examinar el tamaño de las aplicaciones para informática personal. El procesador de texto con el que he escrito este

artículo consta de unas 435.000 líneas de código y acumula alrededor de 3500 puntos funcionales. En el curso de sus actividades diarias, un administrativo podría utilizar el equivalente de más de 25.000 puntos funcionales en hojas de cálculo, procesadores de texto, aplicaciones para manejo de bases de datos, herramientas estadísticas y programas confeccionados a la medida. Todas estas aplicaciones se realizan bajo control de sistemas operativos, lo que puede dar un total que exceda de los 100.000 puntos funcionales.



4. EL COSTO DE LA PROGRAMACION puede investigarse por medio de puntos funcionales. En este diagrama aparecen comparados los costos de construcción de diversos tipos de programas: aplicaciones militares; programas científicos y de ingeniería; paquetes comerciales, como Microsoft Word; sistemas de información utilizados por las empresas en la gestión de sus operaciones y aplicaciones personales desarrolladas por no especialistas. El gráfico expone los intervalos de costo y sus valores medios.

Aunque el uso de puntos funcionales está difundido por doquier, ha costado lo suyo. Algunos han culpado al método de ser demasiado proclive a errores de interpretación humanos, por ejemplo, en la asignación de los diversos pesos dependientes de la complejidad de los programas. Cierto es que tal subjetividad existe; pero, merced a los programas de formación de titulados y los exámenes, el intervalo de variación en el recuento se ha reducido hasta rondar un 10 por ciento. Este margen de error es aproximadamente del mismo orden que el asociado con el recuento de líneas de código en COBOL. (De hecho, las compañías que carecen de normas para contar líneas de código han experimentado enormes varianzas, de más del 100 por ciento, cuando distintos directores o programadores han efectuado la medición de un mismo programa.)

Se ha objetado que el cálculo de puntos funcionales exige demasiado trabajo. Aunque la crítica es fundada, la tarea podría pronto quedar aligerada merced a herramientas de recuento automático. Hay quien aduce que los puntos funcionales, desarrollados para sistemas de informática empresarial, no resultan adecuados para la evaluación de otros tipos de programas. Pero los puntos funcionales han contribuido a medir la programación de sistemas, que son aplicaciones instaladas de forma permanente en aparatos de consumo y en sistemas refinados de armamento. Y los profesionales informáticos están revisando sin cesar las reglas de asignación de puntos funcionales para tomar en cuenta programas de nuevos tipos, como pueden ser las aplicaciones destinadas a la Malla Máxima Mundial.

Quizás el problema principal resida en la estandarización. Muchos profesionales han puesto en tela de juicio algunos de los procedimientos de recuento del método original de IBM, así como los métodos actuales establecidos por la IFPUG. Por este motivo, existen unas 20 variantes de esta técnica.

A principios de los años ochenta, Charles R. Symons desarrolló una metodología de recuento de puntos funcionales llamado Mark II. Entre otras modificaciones, Mark II amplía el número de factores de ajuste, de 14 a 19. Otra adaptación, la llamada de puntos característicos, está orientada a aplicaciones en ciencia e ingeniería. Dado que tales programas pueden ser de gran complejidad, aunque sobrios en el número de entradas y salidas, el uso de puntos funcionales tradicionales puede a veces inducir a subestimación. Por este motivo, el método de puntos característicos tiene en cuenta el número de algoritmos de un programa y reduce el número de factores de ajuste, de 14 a tres. Entre otras variantes figuran también los puntos funcionales tridimensionales, los puntos funcionales de ingeniería, los puntos-objeto y los puntos de función completa.

La Organización Internacional de Estándares y las grandes asociaciones de usuarios de puntos funcionales trabajan para esbozar un sistema consolidado de reglas. Dado que en esa labor participan representantes de diversos países, parece verosímil que las normas finales den cabida a nociones de IFPUG y de las principales variantes, si es que la estandarización toma cuerpo.

A pesar de sus limitaciones, los puntos funcionales proporcionan la mejor forma de medición de los programas. Y la creciente utilización de este formalismo es un logro, pues falto de alguna clase de criterio objetivo el desarrollo de programación tropezará con grandes dificultades para ocupar su lugar como verdadera disciplina de ingeniería y dejar de ser una actividad artística, como ha venido siendo durante gran parte de su historia.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

AD/M PRODUCTIVITY MEASUREMENT AND ESTIMATE VALIDATION. Allan Albrecht. IBM Corporation, Purchase, Nueva York; mayo de 1984.

SOFTWARE SIZING AND ESTIMATING: MK II FPA (FUNCTION POINT ANALYSIS). Charles R. Symons. John Wiley & Sons, 1991.

IFPUG COUNTING PRACTICES MANUAL. RESEASE 4. International Function Points User's Group, Westerville, Ohio; abril de 1995.

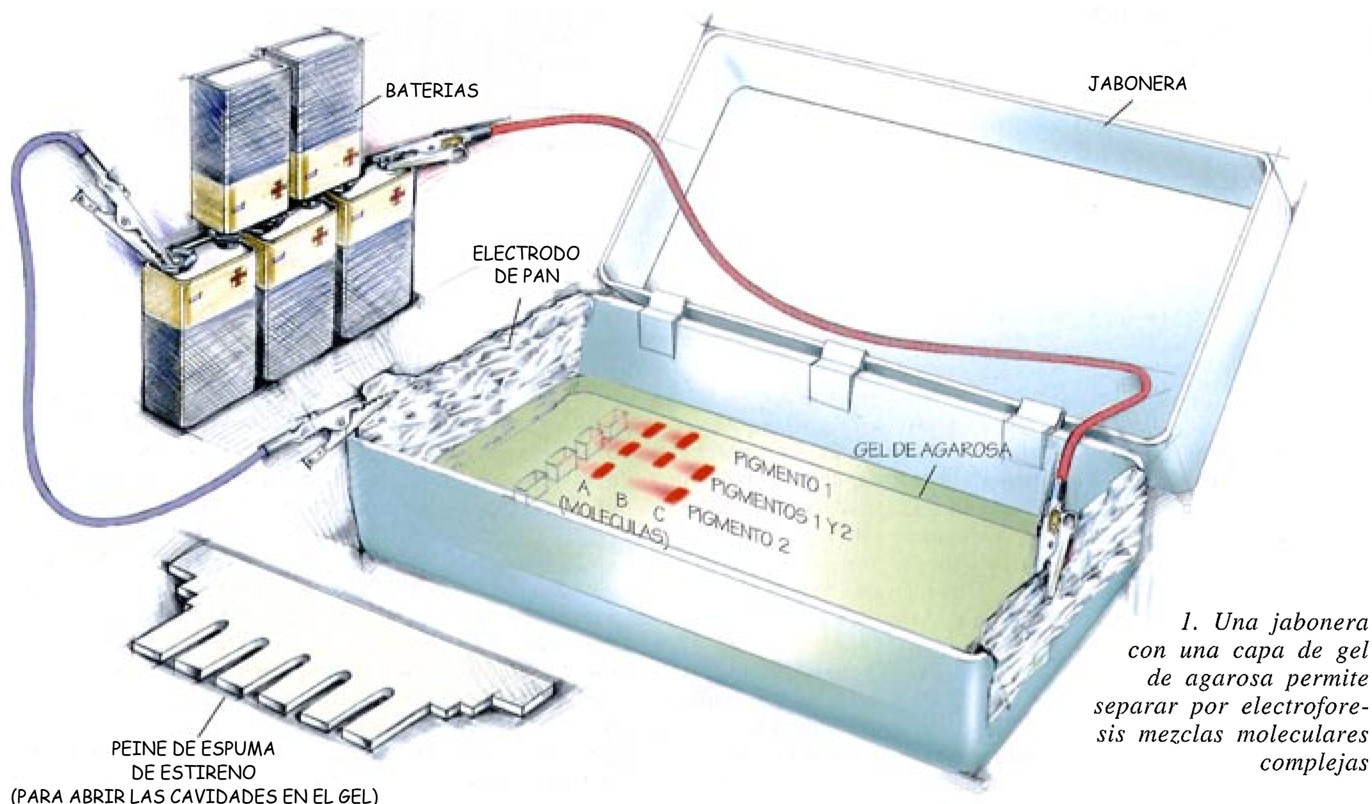
METRICS AND MODELS IN SOFTWARE QUALITY ENGINEERING. Stephen H. Kan. Addison Wesley, 1995.

APPLIED SOFTWARE MEASUREMENT: ASSURING PRODUCTIVITY AND QUALITY. Segunda edición. Capers Jones. McGraw-Hill, 1996.

FUNCTION POINT ANALYSIS: AN EMPIRICAL STUDY OF ITS MEASUREMENT PROCESSES. A. Abran y P. N. Robillard en *IEEE Transactions on Software Engineering*, vol. 22, n.º 12, páginas 895-909; diciembre de 1996.

Shawn Carlson

Método eléctrico de clasificar las moléculas



1. Una jabonera con una capa de gel de agarosa permite separar por electroforesis mezclas moleculares complejas

El jardín privado más hermoso que yo haya visto se oculta tras una modesta casa de La Jolla (California), no lejos de donde vivo. Lo cuida un profesor de psicología, británico de nacimiento y buen amigo mío. Me llamaron la atención dos plantas que, distintas en su forma, echaban flores del mismo tono violeta. ¿Estarían emparentadas?

En sistemática, las relaciones evolutivas se infieren a partir de las similitudes entre las especies. Decidí, pues, extraer y aislar los pigmentos para su comparación ulterior. Un proceso bastante más fácil de lo que parece. Con recurrir a la electroforesis no tardé una hora en terminar el experimento; por muy poco dinero.

La mayoría de las moléculas son eléctricamente neutras. Pero las proteínas, el ADN y numerosos pigmentos naturales, entre las biomoléculas, portan una carga neta negativa cuando están en solución. La electroforesis hace un uso ingenioso de un campo eléctrico débil para obligarles a moverse en el seno de un medio que las individualiza en razón de su distinta resistencia al movimiento.

Para observar el fenómeno viértase una gota de pigmento sobre una tira de papel secante humedecido por un fluido conductor, agua salada por ejemplo. Cuando los extremos de la tira se conectan entre los bornes de una batería, se establece una diferencia de tensión eléctrica; ésta desencadena el movimiento, a lo largo del papel, de las moléculas de tinte dotadas de carga. Las que portan carga positiva se desplazan hacia el borne negativo; las negativas, hacia el borne positivo. En general, las moléculas mayores tardan más que las pequeñas en atravesar las fibras del papel; las moléculas pequeñas se desplazan con superior celeridad. Así pues, al cabo del tiempo, las moléculas componentes de una mezcla tienden a separarse en razón del tamaño.

El dispositivo básico se monta en minutos. De un filtro de café córtese una tira rectangular de un centímetro de ancho por unos 15 de largo. Colóquese ese papel en un cazo plano o fuente de cocina de vidrio. Ambos extremos del papel se arrollan alrededor de sendos clavos; se sujetan con una pinza de conexión dentada. Las pinzas se conectan con cable conductor a cinco baterías de nueve volts montadas en serie.



2. Con una plantilla puede recortarse el "peine" de una bandeja de carne de espuma de estireno

Para crear la solución, mézclense unos 100 mililitros de agua destilada o embotellada con 1,5 gramos de sal de mesa. Se empapa el papel y clavos con la solución salina, pero sin dejar encharcado el papel.

Para empezar, con un mondadientes se ponen gotas de colorantes de cocina de distintos colores formando una línea recta. Después, se conectan los electrodos. Los colores se extenderán rápidamente en vetas cuando las moléculas de los pigmentos migren hacia el electrodo positivo. Luego, mézclense dos tintes, rojo y verde por ejemplo, y opérese con una diminuta mancha de esa combinación. Los colores deben empezar a separarse al cabo de unos 20 minutos. Podemos aplicar idéntica técnica para separar otras mezclas.

¿Cómo averiguar si dos especies vegetales están pigmentadas por las mismas moléculas? Se trituran las flores. Se sumergen en alcohol isopropílico puro, dejando que decanten los sólidos. En recipientes distintos se vierten cada uno de los líquidos teñidos resultantes y luego se concentran dejando que se evapore el alcohol. Eliminado más o menos éste, se disuelven los pigmentos en unas gotas de la solución salina ya preparada.

A continuación, se alinean tres gotas de pigmento sobre una tira de papel de filtro humedecido; en el exterior se coloca una muestra pura procedente de cada planta y en el centro una mezcla igual procedente de ambas plantas. Se conectan entonces las baterías. Si las manchas exteriores se separan en conjuntos diferentes de franjas coloreadas y la veta central parece ser una combinación de las exteriores, sabremos que tratamos con pigmentos distintos. Pero si las manchas forman las tres el mismo patrón, habrá que sospechar que ambas plantas se colorean empleando las mismas moléculas.

Téngase en cuenta que los iones de sal migran también hacia los electrodos, donde forman una capa de óxido que impide el paso de la electricidad. Ello nos obliga a fregar los electrodos tras cada ensayo. Si queremos evitar operación tan onerosa, sustituyamos los clavos de acero por alambre de acero inoxidable o pan de aluminio. Unos resultados excepcionales los dan unos trozos pequeños de alambre de oro o platino.

Aunque ha cosechado éxitos notables, el método de electroforesis presenta el inconveniente grave de que las moléculas tienden a quedarse atrapadas en las fibras del papel. Esta complicación explica por qué hasta los pigmentos más puros forman vetas y dejan de ser manchas definidas. Por ese motivo los biólogos acostumbran sustituir el papel por agarosa, sustancia translúcida con la consistencia de una gelatina rígida. Y en ese gel se obtienen por electroforesis los patrones de "huellas dactilares" de ADN. Cada línea de la huella revela hebras de ADN de determinada longitud. Comparada con los resultados en papel, el grado de separación posible con la electroforesis en gel es asombroso.

En el número de noviembre pasado explicamos cómo extraer ADN de tejidos. Por desgracia, el material extraído debe someterse a complejas manipulaciones de laboratorio mediante caros reactivos antes de que pueda crearse una huella. Con pigmentos vegetales podemos crear los patrones de diagnóstico. Desde luego, los pigmentos complejos suelen separarse tan nítidamente que los resultados son igualmente sorprendentes. Al cabo de unos 20 minutos, tenemos aisladas prácticamente todas las moléculas integrantes de la mezcla.

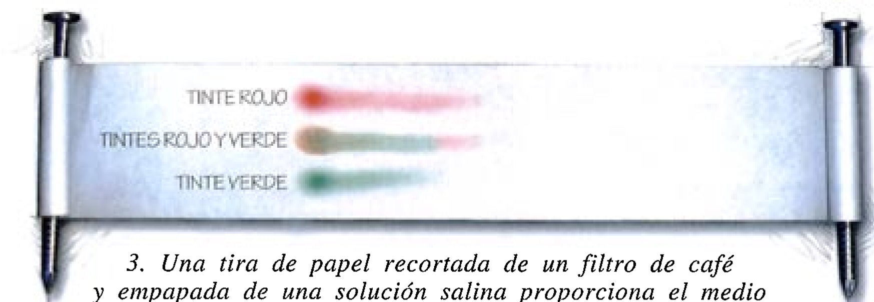
Aunque la gelatina ordinaria no da buen resultado, sí podría darlo el agar-agar, un aditivo culinario chino. Sugiero comprar gel de agarosa en tiendas de suministros de laboratorio.

Cualquiera puede hacerse un aparato de electroforesis en gel a partir de un recipiente rectangular pequeño y estanco al agua. Yo empleé la base de una jabonera de plástico. Para formar los electrodos dóblense sendos trozos de pan de aluminio sobre los dos lados más cortos y, luego, viértase en el interior suficiente agarosa, líquida y caliente, para conseguir una capa de medio centímetro. Como en el gel debe haber cubetas para albergar las mezclas a separar, córtese un perfil en forma de peine de una bandeja de espuma de estireno (como las que se emplean en los supermercados para empacar la carne) y suspéndase de modo que las púas penetren en la agarosa líquida pero sin clavarlas hasta el fondo. Déjese solidificar la agarosa antes de retirar el peine con mucho cuidado. Con esta operación deben conseguirse un conjunto de cavidades regularmente espaciadas para las muestras. Seguidamente añádase la solución salina en cantidad suficiente para cubrir la agarosa e impedir que se seque.

Con un cuentagotas, se introducen las sustancias a ensayar en los pocitos, enjuagando bien el cuentagotas entre muestra y muestra. Para iniciar el experimento, basta conectar el pan de aluminio a las baterías con pinzas de conexión dentadas, con el borne positivo unido al lado opuesto a los pocitos, de modo que las partículas cargadas negativamente dispongan de espacio para moverse. No debe preocuparnos que se observe algo de burbujeo a lo largo del pan cuando las moléculas de agua se dividan por electrólisis. Tampoco debe importarnos que cambie el color de los pigmentos (cosa corriente al alterarse el *p*H). A causa de la tendencia a oxidarse del pan de aluminio, éste hay que cambiarlo al renovar la agarosa tras cada ensayo.

La electroforesis es piedra angular de la biología molecular. Gracias a esta técnica podemos aislar el material básico y profundizar en su estudio. Hay numerosísimos sistemas vivos y los profesionales no pueden abarcarlos todos. El aficionado ha de saber que le aguardan sorprendentes descubrimientos si domina esta técnica y se procura un libro de texto. La perseverancia, como el valor al soldado, se le supone.

La Society for Amateur Scientists se ha aliado con Edvotek para crear un equipo completo de electroforesis en gel destinado a cocinas y aulas experimentales. Envíe 55 dólares a SAS, 4735 Clairemont Square, Suite 179, San Diego, CA 92117, o llame al 1-619-239.88.07.



3. Una tira de papel recortada de un filtro de café y empapada de una solución salina proporciona el medio para la electroforesis

JUEGOS MATEMÁTICOS

Ian Stewart

¡Te ha tocado más que a mí!

Desde hace medio siglo, los matemáticos han venido ocupándose de los problemas de reparto. Jack Robertson y William Webb acaban de publicar un libro fascinante, *Cake Cutting Algorithms*, en el que exponen esta materia.

En los artículos de este mes y del siguiente echaremos un vistazo a algunas de las ideas surgidas del problema —engañosamente simple— de dividir una tarta de modo que todos queden contentos.

El caso más sencillo corresponde al de sólo dos personas que han de repartírsela y cada una quede convencida de que la parte que le toca es justa. En este contexto, "justa" significa "la mitad, o más, según mi estimación"; quienes han de recibir las partes pueden disentir sobre el valor de una determinada porción. Puede que Alicia, por ejemplo, prefiera las fresas, mientras que a Benito le guste más la cubierta. Curiosamente, resulta más sencillo repartir la tarta cuando los receptores disienten sobre el valor de los elementos que la componen.

Es razonable que así sea, pues si damos a Benito la cubierta y reservamos las fresas para Alicia, habremos andado buena parte del camino para complacerlos. Si ambos deseasen la cubierta, el problema se enredaría bastante más.

No es que el problema sea terriblemente difícil cuando sólo intervienen dos jugadores. La solución "Alicia corta, Benito elige" cuenta, por lo menos, 2800 años. Es una solución justa en el sentido de que ni Alicia ni Benito tienen derecho a quejarse sobre el resultado. Si a Alicia no le complace la pieza que deja Benito, suya es la culpa, por no haber puesto más cuidado en una partición equitativa (según su propia evaluación.) Y si a Benito no le gusta su parte, es porque ha elegido mal.



El reparto de una tarta entre varias personas, sin que nadie pueda quejarse de la parte recibida, requiere un complicado algoritmo

El problema empieza a adquirir interés con tres jugadores. Para empezar, Robertson y Webb analizan una solución plausible, pero incorrecta. Tere, David e Hilario quieren repartirse una tarta de modo tal, que cada uno quede satisfecho. La tarta se supone siempre indefinidamente divisible (aunque gran parte de la teoría funciona si la tarta contiene "átomos" valiosos, o sea, puntos aislados a los cuales al menos uno de los receptores atribuye un valor no nulo). El algoritmo reza como sigue:

PASO 1: Tere corta la tarta en dos piezas, x y w, de modo que a su juicio x valga $^1/_3$ y w valga $^2/_3$.

PASO 2: David divide w en dos partes, y y z, cada una de las cuales vale, a su juicio, $^1/_2$ de w.

PASO 3: Hilario elige cualquiera de las piezas x, y o z que prefiera. Después Tere elige entre las dos restantes. David se queda la última.

Está claro que Hilario se dará por satisfecho, porque es el primero en elegir. También Tere se declarará satisfecha, aunque por razones algo más complejas. Si Hilario optara por x, Tere podría elegir la que considerase más valiosa de las dos piezas y y z. Dado que en su opinión valen $^2/_3$ en total, al menos una de las partes ha de valer $^1/_3$. Por otra parte, si Hilario optase por y o z, Tere podría elegir x.

David, sin embargo, puede no sentirse tan feliz. Si estuviera disconforme con Tere en el primer corte, podría pensar que w vale menos de $^2/_3$, lo que entraña que sólo se sentirá satisfecho con la parte x. Pero Hilario podría preferir y, por ejemplo, y Tere optar por x, con lo que David se vería obligado a tomar z, que no es la parte que desea.

La primera división equitativa fue descubierta en 1944 por Hugo Steinhaus, matemático polaco. En su método se utiliza una técnica de "afinamiento".

PASO 1: Tere corta la tarta en dos piezas, x y w, de modo que a su juicio x valga $^1/_3$ y w valga $^2/_3$.

PASO 2: Tere le pasa la porción x a David; le pide que, si considera que vale más de $^1/_3$, la recorte hasta que a su juicio valga $^1/_3$; en caso contrario, que la deje intacta. Llamaremos x' a la pieza resultante; está claro que es igual a x, o menor.

PASO 3: David le pasa x' a Hilario, quien puede estar de acuerdo en quedársela o no.

PASO 4: (*a*) Si Hilario acepta *x*', entonces Tere y David apilan el resto de la tarta —es decir, *w* más los recortes hechos *x*— y tratan todo el conjunto como una sola tarta (de dudoso aspecto). Luego, operan de acuerdo con el criterio "Yo corto, tú eliges" con ella.

(*b*) En el caso de que Hilario no acepte *x*', y David haya recortado *x*, David toma la parte *x*, y Tere e Hilario juegan a "Yo corto, tú eliges" con el resto.

(*c*) En el caso de que Hilario no acepte *x*', y sin que David haya recortado *x*, Tere toma *x,* y David e Hilario juegan a "Yo corto, tú eliges" con el resto.

Esta es una solución; dejaré a los lectores el análisis lógico. En esencia, se trata de que quienes no hayan quedado satisfechos con la parte recibida debieron haber realizado una elección o un corte erróneo en una etapa anterior, en cuyo caso sólo a sí mismos han de culpar.

En 1961, Lester E. Dubins y Edwin H. Spanier propusieron una solución con un cuchillo móvil. Imaginemos que un gran cuchillo progresa lenta y regularmente por encima de la tarta, desde la izquierda. La parte situada a la izquierda del cuchillo en un instante cualquiera es denotada *l*. A Tere, David e Hilario se les dice que han de exclamar "¡Ya!" en cuanto el valor de *l* llegue a ser, en su opinión, igual a $^1/_3$. El primero en decirlo recibe la parte *l*, y los otros dos se reparten el resto, sea por el método de "Yo corto, tú eliges", o volviendo a mover el cuchillo hasta que el valor percibido sea de $^1/_2$. (¿Qué se debe hacer si son dos los jugadores que hablan al mismo tiempo? Los lectores podrían pensarlo.)

Este método se generaliza a *n* personas. Se va moviendo el cuchillo sobre la tarta y se informa a todos que pueden reclamar la parte *l* tan pronto como, en su estimación, llegue a valer $^1/_n$. El primero en hacerlo recibe *l*, y los $n-1$ jugadores restantes repiten el proceso con lo que queda de tarta, aunque claro, ahora reclaman la parte en cuanto el valor percibido sea $^1/_{(n-1)}$ del resto.

He de decir que nunca me han gustado los algoritmos de "cuchillo móvil" a causa de las discrepancias en los tiempos de reacción de los jugadores. Para evitar este problema, lo mejor es ir moviendo el cuchillo lentamente. Muy lentamente.

Llamaremos "algoritmos de cuchillo fijo" a las soluciones del primer tipo, y de "cuchillo móvil" a las segundas. Existe un algoritmo de cuchillo fijo que se generaliza sin dificultad a *n* personas. Tere está sentada sola, contemplando "su" tarta, cuando aparece David y reclama una parte. Así pues, Tere la divide en dos partes que sean iguales (en su opinión) y David opta por una de las partes. Pero antes de que puedan empezar a merendársela, aparece Hilario, quien también reclama una parte. Entonces Tere y David dividen sus respectivas porciones en tres partes que consideren de igual valor. Hilario elige una de la porciones de Tere y otra de las de David.

No es difícil comprender por qué funciona este algoritmo de pares sucesivos; la generalización a un número cualquiera de personas es relativamente obvia. También el método de recortes puede generalizarse a *n* personas ofreciendo a cada uno de los presentes la ocasión de recortar una porción si están dispuestas a aceptar para sí lo resultante.

¿Cuál de estos métodos exige mínimo número de cortes? El método del cuchillo móvil utiliza $n-1$ cortes para producir sus *n* porciones, y ese es el número mínimo absoluto. Los métodos de cuchillo fijo son más prolijos. En el caso de *n* personas, la generalización del método de recortes requiere $(n^2-n)/2$ cortes, mientras que en el algoritmo de pares sucesivos hacen falta $n!-1$ cortes, siendo $n! = n(n-1)(n-2)... 3\times2\times1$ el factorial de *n*. En este caso, el número de cortes es mayor que en el algoritmo de afinamiento, excepto en el caso $n=2$.

El algoritmo llamado "divide y vencerás" constituye un método de cuchillo fijo más eficiente, y su desarrollo es aproximadamente como sigue: procure dividir la tarta con un solo corte, de modo que aproximadamente la mitad de los presentes considere deseable para sí una porción de una de las dos piezas, mientras que la otra mitad deseable una porción de la otra.

A continuación, repita la misma idea con las dos subtartas separadas. En este caso, el número de cortes requeridos ronda en torno a $n \log_2 n$. El valor exacto es $nk-2k+1$ siendo *k* el único entero tal que $2k-1 < n \leq 2k$. Es posible que este valor sea el óptimo que pueda conseguirse con métodos de cuchillo fijo.

Los métodos de repartición de tartas hallan esperanzadora aplicación en determinadas situaciones de la vida real. Cuando los Aliados y Rusia dividieron Alemania con fines administrativos, la primera tentativa dejó restos —Berlín— que tuvieron que ser repartidos por separado. Así pues, los negociadores aplicaron intuitivamente tecnología de repartos de pastel. Algo similar está dificultando en la actualidad las relaciones palestino-israelíes, siendo Jerusalén y la ribera occidental del Jordán los principales elementos en disputa.

¿No podrían contribuir a las negociaciones las matemáticas de repartición equitativa? Sería bonito pensar que podemos llegar a vivir en un mundo lo bastante racional como para adoptar tales métodos.

Acuse de recibo

Robert L. Henrickson, en referencia al artículo dedicado a las botellas de Klein [mayo de 1998], ha proporcionado información fascinante sobre botellas similares construidas con cerámica. *The Life, the Times, and the Art of Branson Graves Stevenson*, por Herbert C. Anderson, Jr. (Janher Publishing, 1979), da cuenta de que "en respuesta a un problema que le propuso su hijo Maynard, matemático, Branson construyó su primera botella de Klein valiéndose de la sugerencia topológica del matemático alemán, Klein. Fracasó en su primera tentativa, hasta que Wedgwood, el célebre alfarero inglés, le llegó a Branson en un sueño y le indicó la forma de moldear la botella de Klein". Esto sucedía hará unos cincuenta años.

Se han construido botellas de Klein con toda clase de materiales. Existe un modelo calcetado de botella de Klein en lana e incluso un modelo de papel con un orificio (*izquierda*), enviado por Phillip A. M. Hawley.
—*I.S.*



Botella de Klein en papel

NEXOS

James Burke

¿Alguien más quiere té?

Hace días, mientras leía para esta sección, me puse azúcar, demasiado, como luego se demostró, en el té y pensé que todo ese asunto del té y los ingleses no es más que un mito. Al fin y al cabo fueron los holandeses los que iniciaron la moda. En 1610 llegó a Amsterdam desde la China el primer envío de *chai* y convirtió a Holanda en una país de adictos. En pocos años, el eminente médico Cornelius Bontekoe prescribía para la salud general doscientas tazas al día. Hacia 1650 la Compañía Holandesa de las Indias Orientales lo importaba por toneladas, que reexportaba a Nueva York y otros lugares remotos, donde hacía un óptimo negocio, para luego volver al este por más té. El té y las tazas de porcelana para servirlo enriquecieron a Holanda. Pudo así subvencionar a todos esos constructores de instrumentos que andaban ocupados en barómetros, telescopios y artilugios similares, que debían facilitar a los barcos de la Compañía arribar a China, recoger las hojas mágicas y volver a casa. Y siempre encontrar Amsterdam de nuevo.

Como de costumbre, se trata de otro resultado neto de la ciencia y la técnica. La precisión en mar abierto demandaba instrumentos que pronto posibilitaron la exactitud de todo tipo de mediciones. Lo que, como ya describí en una colaboración reciente, llevó a Daniel G. Fahrenheit a hacer lo que hizo en 1713. Y aquí debo una disculpa por un pecado de omisión que entonces cometí. No mencioné que en 1708 Fahrenheit le robó la idea por la que es famoso al ex alcalde de Copenhague, Ole Rømer. El edil había ideado la escala del termómetro antes que Fahrenheit. Todo lo que hizo éste fue dar con los números apropiados. Poco después un incendio destruyó las notas de investigación de Rømer y Fahrenheit se sintió libre.

De todas maneras, Rømer ya había adquirido fama por otras razones más cósmicas. Años antes, en 1671,



auxilió a un astrónomo francés, Jean Picard, que venía buscando la posición exacta del centro astronómico de Tycho Brahe en Uraniborg, en la isla de Hven, desde donde había determinado la situación de estrellas cruciales, que permitieron zanjar alguna que otra cuestión geodésica. Picard convenció a Rømer para que le acompañara a París y trabajar con él en el nuevo y flamante observatorio. El subsiguiente descubrimiento, por Rømer, de los diferentes tiempos de los eclipses de Io, la luna de Júpiter, le convenció de que guardaban relación con la cambiante distancia entre Júpiter y la Tierra y concluyó de ello que la velocidad de la luz era finita y no instantánea, como se creía desde Aristóteles.

El mismo Picard era un genio en astronomía y, además de tener una general curiosidad, sirvió en menesteres científicos a Luis XIV. Era éste un monarca absoluto por derecho divino, acostumbrado a conseguir lo que le apetecía. En 1674, lo que le apetecía era agua y el problema venía de las fuentes, estanques y divertimentos del nuevo Palacio de Versalles. No cumplían la misión asignada, porque el agua no llegaba. Para Picard, que acababa de dejar el estudio del grado de meridiano con la precisión de decímetros, aquel contratiempo resultaba una bagatela. El nivel de su telescopio le ayudó a identificar la discrepancia que originaba todos los problemas. El Palacio de Versalles estaba un poco más alto que los terrenos circundantes. Se hicieron los ajustes pertinentes en cisternas, albercas y canales y el agua no tardó en correr libre.

Y mejor, porque la otra pequeña cosa que el rey tenía en mente para Versalles era el mayor jardín desde Babilonia. Merece la pena visitar el sitio, para entender que el jardinero del rey, Le Nôtre, estaba convencido de que la naturaleza necesitaba un buen corte de pelo. Hacer de un pedazo de campiña francesa un escenario de Disney le llevó, y a sus 36.000 trabajadores, más de veinte años. Se convirtió en el tema más socorrido de los cotilleos de salón y puso de moda entre los aristócratas lucir uñas sucias. Entre los nuevos zapadores de sangre azul se encontraba Henri Duhamel du Monceau, que plantó todo un *arboretum* en su villa de Château Danainvilliers y escribió sobre estiércol, abono y esas cosas. Lo que le llevó de forma natural a

un conocimiento íntimo de lo que va de plantón a roble. Duhamel llegó a inspector general de la Marina. Era una época, piénsese, en que se necesitaban mil robles para hacer un buque de guerra. Por culpa de ello, los bosques franceses quedaron reservados a tal efecto.

Como si de un brote se tratara, hacia 1720 Duhamel había recogido el amor por la botánica durante unas clases a las que asistió en el Jardin du Roi. Allí se hizo buen amigo de Bernard de Jussieu, que estaba empeñado en un trabajo de campo que fructificaría en una más de las muchas clasificaciones de los vegetales que abarrotan las bibliotecas. De Jussieu descendía de tres generaciones de botánicos dados a la sistemática, el último de los cuales, Adrian-Henri Laurent (hijo del sobrino de Bernard), hizo su aportación al legado familiar con una "Taxonomía vegetal". Adrien creó también un herbario en el Museo de Historia Natural francés junto con otro retoño perteneciente a una familia de fabricantes de pasta, Adolphe-Théodore Brongniart.

Adolphe fue un perfecto ejemplo de lo que hay que hacer cuando en tu campo de investigación no queda un palmo que no esté cubierto por otros investigadores. Escarbó profundo y apareció con algo que habría de ser suyo. La paleobotánica (en el caso de Adolphe, el estudio de la morfología de las plantas fósiles) era un tema virgen, exceptuando algunas investigaciones realizadas por un escocés con escasas publicaciones. Alrededor de 1815, William Nicol (profesor de filosofía natural en la Universidad de Edimburgo) usaba bálsamo de Canadá para cementar piezas de minerales o maderas fosilizadas en una placa de cristal. Luego hacía cortes tan finos de la pieza que se podía ver a través de ellos con el microscopio y descubrir muchas cosas interesantes, como burbujas dentro de cristales. Así se podía saber cómo se habían formado los minerales, o, según los patrones celulares, de qué planta provenía la muestra.

En 1828, Nicol pegó dos fragmentos de espato de Islandia e inventó el prisma de Nicol. El espato de Islandia divide un haz de luz en dos rayos polarizados (algo que de hecho descubrió el suegro de Ole Rømer, Erasmus Bartholin). Si se utilizaban dos prismas de Nicol, al rotar el segundo, se reducía la intensidad de uno de los rayos de luz polarizada y desaparecía si se rotaba noventa grados.

Sí, muy bien. Y del té ¿qué? Hacia 1830 el francés Jean Baptist Biot descubrió que algunos líquidos tuercen la polaridad de los rayos y que el grado de refracción depende del tipo y la concentración de la sustancia en disolución. El grado de refracción, como no podía ser de otra forma, se medía fácilmente con un prisma de Nicol.

En 1845, Jean-Baptiste-François Soleil, un óptico francés, perfeccionó un instrumento que hacía todo eso y que revolucionó la vida de los bebedores de brebajes. El cacharro de Soleil se llamaba sacarímetro y podría haberme avisado de que el té del principio de la columna estaba demasiado dulce.

Botánica

Grados de saber

DICTIONARY OF PLANT NAMES IN LATIN, GERMAN, ENGLISH AND FRENCH, por Hristo Nikolov. J. Cramer; Berlín-Stuttgart, 1996. **BIBLIOGRAPHY ON SEED MORPHOLOGY**, por Hans Arne Jensen. A. A. Balkema; Amsterdam, 1998.

FLORA HELLENICA. Vol I. Dirigido por Arne Astrid y Kit Tan. Koeltz Scientific Books; Königstein, 1997. **ATLAS FLORAE EUROPAEAE. DISTRIBUTION OF VASCULAR PLANTS IN EUROPE. 10-11. CRUCIFERAE.** Dirigido por Jakko Jalas y Juha Suominen. Helsinki University Printing House; Helsinki, 1994.

NEW FLORA OF THE BRITISH ISLES, por Clive Stace. Cambridge University Press; Cambridge, 1997. **BESTIMMUNGSSCHLÜSSEL ZUR FLORA DER SCHWEIZ UND ANGRENZENDER GEBIETE**, por Hans Ernst Hess *et alii*. Birkhäuser; Basilea, 1998.

PLANT PHYSIOLOGICAL ECOLOGY, por Hans Lambers, F. Stuart Chapin III y Thijs Pons. Springer; Nueva York, 1998. **MARINE BOTANY**, por Clinton J. Dawes. John Wiley & Sons, Inc.; Nueva York, 1997.

Unas 300.000 especies vegetales pueblan la superficie de la Tierra y sirven de alimento, medicina y abrigo a una cifra no menos ingente de grupos animales. Ante tan extenso muestrario hasta los expertos han de valerse de guías manejables. Que indiquen, en primer lugar, su nombre. Aquí, la *lingua franca* es todavía el latín. Viene luego, por razones históricas, el francés, que cedió el cetro al inglés.

En el uso del *Dictionary of Plant Names* coincidirán el botánico y el aficionado. El vocabulario de Hristo Nikolov recoge más de 14.500 denominaciones genéricas y el mismo número de especies. Apenas si falta algún género que encierre un mínimo interés económico o científico. Dividido en dos partes, contiene la primera una lista alfabética de géneros y familias; la segunda parte es una lista alfabética de nombres vernáculos con sus equivalencias latinas. A cada nombre de género le acompaña la denominación de familia, una especie representativa y, si se conoce, su apelación vulgar.

A veces no importa tanto la planta entera cuanto un órgano, la semilla el más característico. Fundamentales para la reproducción, las semillas desempeñan un papel principal en la dieta humana y animal. Cada vez más se exige el conocimiento de su morfología por la incidencia que empiezan a tener en medidas sanitarias de cuarentena, en el foro y procedimientos criminales, en arqueología y demografía histórica. Interés creciente que ha ido paralelo al desarrollo de estudios monográficos. Para orientarse en silva tan espesa ha aparecido *Bibliography on Seed Morphology*, con 3775 referencias bibliográficas útiles para la identificación. Al rigor en la selección de las fichas súmanse los dibujos de Ingeborg Frederiksen y Elisabeth Papp.

Sobre la mesa de los profesionales es habitual encontrar, abiertos, volúmenes anchos y altos: las floras. Las hay comarcales, regionales, nacionales y continentales. *Flora Hellenica*, escogida por su carácter representativo de la historia de la disciplina, se propone reunir todas las plantas vasculares espontáneas de la Grecia actual, cifradas en torno a unas 5857. Sigue la secuencia de familias establecida por la *Flora Europaea* y rompe con la inveterada costumbre de anteponer las criptógamas. Usa claves dicotómicas para todos los niveles taxonómicos, de la familia a la especie; los caracteres escogidos, dos o tres, y desechados los efímeros, conciernen a las hojas, cáliz o semillas.

En este tipo de obras las descripciones de los grupos se distinguen por su concisión y escalonamiento. Quiere ello decir que, una vez trazado el perfil de la familia, el género se pergeña resaltando nuevas notas diferenciadoras; y así con la especie. En el retrato de una especie se invierte de 100 a 120 palabras, con detalles agregados sobre el entorno físico y tiempo de floración. También es obligado señalar el número de cromosomas. Para culminar en los mapas de distribución de la especie o subespecie de que estemos hablando.

Grecia ocupa una superficie de 131.957 km^2, incluidas las islas jónicas y las del mar Egeo. De topografía muy irregular, a 17 kilómetros de la costa se levanta la altura máxima de los montes del Olimpo, en tanto que las fosas del Jónico superan los 4000 metros. Una gran cadena montañosa recorre de norte a sur el espinazo de un país bañado por tres grandes ríos, el Axios, el Strimon y el Nestos, que desembocan en el Egeo. A su vera se cultivan valles feraces. En las montañas de Creta, las Cícladas, Atica meridional, sur de Eubea y Grecia septentrional abundan rocas metamórficas antiguas (gneiss, anfibolita y mármol). El resto consta de rocas más jóvenes (del Triásico al Terciario). Son comunes los fenómenos kársticos en zonas del occidente y el sur. Predomina el clima mediterráneo, con inviernos fríos y húmedos y veranos secos y cálidos, salvo en un norte más eurocentral.

Suelo y clima condicionan la vegetación. En el ámbito mediterráneo emergen cuatro formas típicas, definidas por su talla: árboles y arbustos perennifolios, de hojas duras y rígidas; arbustos pequeños, aromáticos a menudo, con hojas grisáceas y espinosas; plantas bulbosas (geófitos), que florecen en primavera y mueren en verano, aunque a veces florecen en otoño y permanecen verdes a lo largo del invierno; plantas anuales que, junto con los geófitos, producen una eclosión cromática de flores en primavera. Las hojas pequeñas, duras o pilosas reducen la transpiración durante los veranos calurosos. Las espinas y el sabor desagradable las defienden del ramoneo. En las altitudes superiores, la vegetación mediterránea cede el sitio a los bosques caducifolios, éstos a bosques de *Pinus nigra* o *Abies* y, por último, a comunidades alpinas y subalpinas.

La flora vascular de Grecia se compone de unas 159 familias, 1062 géneros y 5857 especies. Predominan las familias holoárticas, siendo la más nutrida la de las Compuestas con 793 especies, seguida por Leguminosas, Cariofiláceas, Crucíferas, Labiadas,

Liliáceas y Umbelíferas. Los géneros más extensos son *Centaurea* y *Silene*, ambos con unas 120 especies. Vienen luego *Trifolium*, *Campanula*, *Allium*, *Verbascum*, *Carex, Euphorbia*, *Ranunculus, Viola* y *Stachys*.

De las plantas vasculares de su flora habrá unas 740 que son endémicas. Arquetípico de la cuenca es el pino albar (*Pinus halepensis*, con la subespecie *halepensis* en occidente y *brutia* en oriente.) Forma bosques ralos con un manto arbustivo asociado a maquias o garrigas, donde predominan el enebro, el laurel, el mirto, el madroño, la coscoja y el rusco. Las maquias representan una vegetación adulta. Los griegos llaman "phrygana" a la vegetación formada por arbustos de hojas grisáceas, espinosas y aromáticas, con predominio de una labiada, *Coridothymus capitatus*, y una rosácea, *Sarcopterium spinosum*. La garriga es un tipo de vegetación leñosa, xerofítica y subarbórea, donde medran la coscoja, el terebinto y el hipérico.

En los acantilados, silíceos o calizos, de la región egea buscan refugio especies escasamente competitivas. *Centaurea argentea, Petromarula pinnata, Staehelina fruticosa, Carum multiflorum, Dianthus fruticosus* y *Brassica cretica* conforman una vegetación de base leñosa y larga vida. Vemos los cursos de los ríos de las llanuras flanqueados por hileras de *Platanus orientalis*. También es común *Nerium oleander*, junto con *Vitex agnus-castus* y el arbusto que florece en otoño, *Inula viscosa*. Sin que falten sauces. Escaso, empero, es el número de angiospermas marinas. La más obvia es *Posidonia oceanica,* que forma praderas marinas. Aquí y allá hay pies de *Zostera marina*, *Z. noltii* y *Cymodocea nodosa*.

La vegetación de lagos y lagunas de la península balcánica es básicamente similar a la de Europa central, con los habituales *Myriophyllum spicatum*, *Ceratophyllum demersum, Trapa natans* y especies de *Potamogeton* y *Ranunculus*. Por veredas y márgenes apuntan la zarzamora, el hinojo o la olivarda. Los campos de cereales, con sus inseparables neguillas, enrojecen de amapolas.

De la comparación entre distintas floras regionales ha nacido el *Atlas Florae Europaeae*. El par de volúmenes dedicado a las crucíferas, publicado conjuntamente por el Comité Cartográfico de la Flora de Europa y la Societas Biologica Fennica Vanamo, se ha visto enriquecido con la aparición del correspondiente tomo de la *Flora Ibérica*, considerada modélica en el *Atlas*.

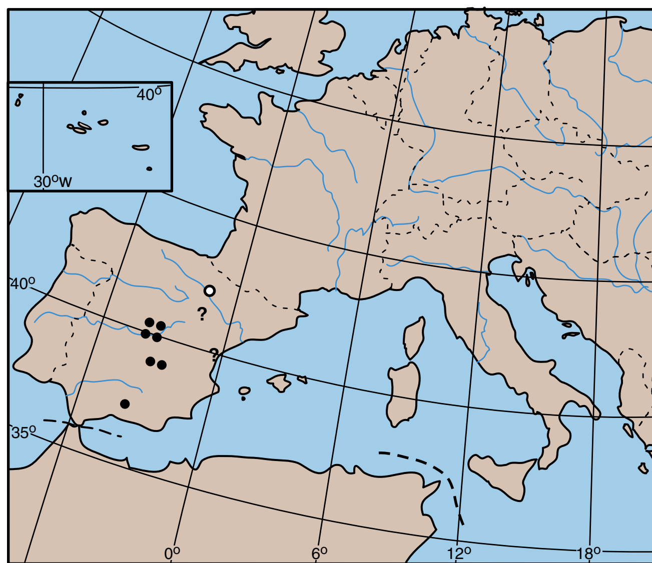
Ejemplo del reexamen constante al que los botánicos someten su taxonomía, se agrega un elenco de incorporaciones, correcciones y sustituciones del registro de la *Flora Europaea*. Sea por caso la especie *Sisymbrium cavanillesianum*. Así rebautizaron E. Valdés-Bermejo y S. Castroviejo el *Sisymbrium corniculatum* descrito por el célebre Cavanilles. Para la taxonomía de la misma, el *Atlas* remite a *Flora Ibérica*, que edita el Jardín Botánico de Madrid. Se indica luego su constitución cromosómica, para añadir que se trata de una especie en peligro de extinción. Especie que, se señala, es endémica de Europa. En estos útiles imprescindibles de cualquier profesional se incluyen, junto con los elementos cartográficos obligados (zonas de distribución, latitud, longitud y escala), otras características de diversa índole e interés.

Las floras manuales preparan el camino para la confección de las obras académicas y, también, compendian el trabajo exhaustivo realizado por éstas. Siguiendo en Europa podemos entregar nuestra confianza sin reserva a los dos tipos seleccionados, uno de fitografía insular (*New Flora of the British Isles*) y otro de especies alpinas (*Bestimmungsschlüssel zur Flora der Schweiz und angrenzender Gebiete*). La espléndida guía de Clive Stace, muy alabada por los especialistas, contó con el concurso de 200 colaboradores ocasionales, sobre todo, en cuestiones de detalle.

Según es tradicional en las floras británicas, se elencan todas las plantas vasculares (pteridófitos, gimnospermas y angiospermas). De interés para un lector plural, donde el aficionado medio posee un elevado nivel, la obra jerarquiza los taxones en clases, subclases, familias, géneros, especies y subespecies. Dentro de las angiospermas se distinguen superórdenes y órdenes. Por debajo del nivel de familia se citan subfamilias o tribus (ambas en el caso de Asteraceae y Poaceae) sólo para las familias con 20 o más géneros. Por debajo del nivel de género, se definen subgéneros o subsecciones sólo para géneros con 20 o más especies.

De lo que se trata, en efecto, es de abarcar todas las plantas que el aficionado puede encontrar en el transcurso del año en cualquier punto de Inglaterra, Gales, Escocia, isla de Man, Irlanda e islas del Canal. Pero la solidez de la estructura y criterio de las claves rezuman enseñanzas para todas, no sólo para las floras de islas. En la descripción se atiene a los caracteres principales, coherentes y comparables. Así, al reseñar las notas distintivas de una familia prevé que no queden géneros exentos; al definir un género acota las peculiaridades de la familia. Se mueve casi siempre en clave dicotómica. Y aconseja, con una buena dosis de sentido práctico, que el alumno empiece por acostumbrarse a la morfología y estructuras de los escasos pteridófitos y gimnospermas supervivientes, sabiendo que el resto de vasculares son todas angiospermas.

Pese al título, *Bestimmungsschlüssel zur Flora der Schweiz und angrenzender Gebiete*, no nos hallamos sólo ante un compendio de claves determinantes de la flora de Suiza y regiones limítrofes. Constituye, además, un vademécum de bolsillo de óptima factura, modélico también en la síntesis de los principales caracte-



Mapa de distribución de Sisymbrium cavanillesianum, *crucífera que está en peligro de extinción*



Dianthus androsaceus. *Dibujo que preside la primera flora de Grecia, publicada con material recogido a lo largo de los últimos cien años*

res discriminantes de la flora alpina y centroeuropea. No importa tanto su número de especies anotadas (unas 3300) cuanto la facilidad con que el observador, experto o no, llega a ellas. Por supuesto que le acompañan los índice habituales, más un apéndice dedicado a la definición y descripción de los principales términos botánicos empleados.

¿Por qué vive una planta donde vive? ¿Cómo se las ingenia para desarrollarse eficazmente? ¿Por qué está ausente de otros lugares? Estas cuestiones, que se planteaban ya los primeros geobotánicos, impulsaron la búsqueda de pautas morfológicas asociadas al entorno. Se destacó muy pronto que las plantas de los desiertos tenían hojas pequeñas para minimizar la carga de calor y el sobrecalentamiento sofocante del medio, mientras que las plantas de las umbrías echaban hojas grandes y finas que maximizaban la recepción de la luz. El avance en esa línea llevó a la ecofisiología, disciplina sistematizada con fines didácticos en *Plant Physiological Ecology*. En cuanto ecología, se centra en las relaciones e interacciones de las especies en el seno de las comunidades y la forma en que las poblaciones de una especie están adaptadas a un intervalo característico de entornos; en cuanto fisiología, se ocupa del individuo y de la lucha con su medio circundante.

El desarrollo, reproducción y distribución geográfica de las plantas vienen determinados por su interacción con el medio físico, químico y biológico, por su ecología fisiológica. El vegetal debe hacer frente a cierto intervalo de temperaturas, lluvia, intensidad lumínica y concentración de CO_2. No puede cambiar ese entorno, sino adaptar a él sus procesos biofísicos, bioquímicos y moleculares. La ecofisiología nos descubre cuáles son éstos. Es una disciplina muy viva. Por dar un ejemplo, antaño se abordaba el desarrollo de la planta atendiendo a los cambios operados en la masa vegetal, hasta que la invención de un equipo móvil para medir el intercambio gaseoso foliar permitió registrar las tasas de ganancia y pérdida de carbono por hoja. En particular, se han producido notables avances en el conocimiento de los fundamentos bioquímicos de la fotosíntesis y la respiración.

Aproximadamente el 40 por ciento de masa seca de una planta consta de carbono fijado en la fotosíntesis, un proceso decisivo no sólo para el vegetal, sino también para la persistencia de la vida en la Tierra. Los cloroplastos captan la luz necesaria; a través de los estomas, poros foliares, se absorbe el CO_2. Una vez en el interior de la hoja, el CO_2 pasa de los espacios aéreos a los sitios de carboxilación de los cloroplastos (especies C_3) o del citosol (especies C_4 y CAM).

De los carbohidratos que la planta asimila, una parte se invierte en el proceso de respiración, imprescindible para producir la energía y los esqueletos de carbono que han de sostener el crecimiento de la planta. Los tipos y tasas de respiración están controlados por una combinación de demanda de energía, disponibilidad de sustrato y aporte de oxígeno. Cuando los niveles de oxígeno son muy bajos, se suspende la respiración aeróbica e interviene la fermentación, cuyos productos finales más importantes son el etanol y el lactato. Desde el punto de vista energético, la fermentación rinde menos que la respiración aeróbica normal. La primera etapa de la producción de energía para la respiración ocurre cuando la glucosa (almidón u otro hidrato de carbono) se metaboliza en la glicolisis o en la vía oxidativa de las pentosas fosfato. La glicolisis implica la conversión de glucosa en malato y piruvato. El malato y el piruvato formados en la glicolisis llegan a las mitocondrias, donde se oxidan en el ciclo de Krebs.

La adquisición de paredes celulares permitió a las plantas solucionar el problema de la osmorregulación. Pero ese blindaje restringe la motilidad y limita la evolución de sistemas de transporte a larga distancia. Los tejidos son demasiado rígidos para un mecanismo del tipo de bombeo cardíaco. Por eso, las plantas superiores cuentan con dos sistemas para el transporte a larga distancia. Los elementos muertos del xilema permiten el transporte de agua y solutos entre puntos de diferententes potenciales hídricos. El otro sistema de transporte, el floema, agiliza el flujo de hidratos de carbono y otros solutos desde la zona fuente, donde la presión hidrostática en el floema es relativamente alta, hasta su de-

posición en regiones con presión menor.

Las especies difieren ampliamente en su capacidad para adquirir nutrientes del suelo. Unas plantas pueden extraer hierro, fosfato u otros iones a partir de un suelo calcáreo, del que otros no podrían sacarlos en cuantía suficiente para sobrevivir. En otros suelos, la concentración de aluminio, metales pesados o cloruro sódico podría alcanzar niveles tóxicos, pero ciertas especies presentan adaptaciones genéticas que les permiten hacer frente a tales tensiones. Esto no significa que los metalófitos necesiten altas concentraciones de metales pesados o que los halófitos requieran altas concentraciones de sal para sobrevivir.

Un kilogramo de agua de mar contiene unos 34,7 g de sales. La salinidad nos da el peso de sólidos obtenidos al secar un kilogramo de agua en condiciones normales. Más recientemente, los oceanógrafos han sustituido esa definición por otra fundada en la conductividad de una muestra de agua comparada con una solución normal de KCl donde la fracción de KCl sea $32{,}4356 \times 10^{-3}$, una temperatura de 15 ºC y una presión de 1 atmósfera.

Sobre el mundo de los halófitos versa *Marine Botany*. Conforman un grupo variopinto que medran en el fitoplancton, las marismas, los manglares y las praderas marinas, donde desempeñan múltiples funciones ecológicas; la primera, por supuesto, la de constituir los productores primarios. Por su construcción elemental, muchas clasificaciones actuales de las plantas dejan fuera las algas. Sin embargo, las secuencias génicas de ADN y el análisis comparado del ARN ribosómico revelan la estrecha relación subyacente entre algas y plantas.

Del espectro electromagnético del sol que llega a la superficie del mar, la mitad es luz visible y ultravioleta; el resto, infrarrojo. Las plantas marinas se hallan confinadas a la zona eufótica de los océanos, donde puede realizarse la fotosíntesis, que llevan a cabo especies bentónicas (fijadas al sustrato) y especies planctónicas (libres). La profundidad limitante de la luz, o punto de compensación, señala el horizonte en que se equilibran las tasas de fotosíntesis y respiración. Las formas bentónicas se expanden, pues, en zonas someras de las plataformas continentales (por lo común hasta 150 metros). El fitoplancton ocupa las aguas superficiales iluminadas (por lo común hasta 200 m). Las plantas planctónicas suelen ser más abundantes a lo largo de las costas y en las regiones someras de las plataformas continentales, donde abundan los nutrientes. De la veintena de elementos esenciales demandados por todas las plantas, cuatro son imprescindibles para su crecimiento: oxígeno, carbono, nitrógeno y fósforo. En la zona eufótica, la concentración de oxígeno en el agua del mar se halla en torno al 0,9 %, frente al 21 % que hay en la atmósfera. Las dos fuentes principales de oxígeno en el agua de mar son la atmósfera y las plantas (fotosíntesis). El silicio es un elemento crítico para el cultivo de diatomeas, porque forma SiO_2, componente de su pared celular.

En la zona supramareal viven líquenes y algas azulverdosas. En aguas más frías, algas rojas (*Porphyra, Bangia*), algas verdes (*Codiolum, Blidingia* y *Urospora*) y macroalgas marrones (*Pelvetia, Fucus*). En la zona intermareal, cubierta a intervalos por la marea, adquieren cierta importancia *Porphyra*, *Pelvetia, Fucus* y *Ascophyllum*. En las zonas submareales las algas del bentos forman extensas comunidades. Interesantes para el ecólogo son también los estuarios, donde el agua dulce se mezcla con la oceánica. Pululan allí comunidades muy productivas y ricas en diversidad de especies.

Sólo 58 especies de plantas vasculares se han adaptado al medio submarino. Incluidas en 12 géneros, pertenecen a cuatro familias, a dos órdenes (Hydrocharitales, Potamogetonales) y una clase (Liliopsida). Tres géneros se alojan en la familia Hydrocharitaceae *(Enhalus, Thalassia, Halophila*), uno en la familia de las Posidoniaceae (*Posidonia*), cinco en las Cymodoceaceae (*Syringodium, Halodule, Cymodocea*, *Amphibolis, Thalassodendron*) y tres en las Zosteraceae (*Zostera, Heterozostera* y *Phyllospadix*).

Zostera marina, por tomar un ejemplo, se halla ampliamente dispersa en aguas templadas de muchos mares, incluido el Mediterráneo. Ocupa el intersticio submareal, aunque puede adentrarse en regiones intermareales. Se trata de una especie de clímax, que emplea la reserva de carbohidratos en su rizoma para su mantenimiento si pierde las hojas. De un mismo tallo emergen dos o tres espatas que portan flores masculinas y femeninas

LUIS ALONSO

Botánica e Inquisición

Jarava

LEONHART FUCHS. HISTORIA DE YERVAS Y PLANTAS. Introducción general de José María López Piñero, María Luz López Terrada y José Pardo Tomás. Edicions Juan de Serrallonga; Barcelona, 1998.

Toda recuperación de un texto clásico merece la bienvenida. En 1557 el español Juan de Jarava traducía un sumario francés del famoso herbario de Leonhart Fuchs *De historia stirpium commentarii insignes*, publicado por el médico germano en 1542. El compendio hispano en cuestión llevaba por título *Historia de yervas, y plantas, de Leonardo Fuchsio Alemán, docto varón en Medicina, con los nombres Griegos, Latinos, y Españoles*. No fue generoso Linneo en su juicio sobre la calidad y fidelidad de los grabados de la obrita. Pero si no era la única guía de campo, la escrita en latín por Conrad Gesner le disputó primacía y uso, ofrecía, por contra, la ventaja de poder llegar a apotecarios y especieros sin formación.

En verdad, no sólo se reproduce el texto de Jarava, sino que el grueso de la introducción ("La traducción por Juan de Jarava de Leonhart Fuchs y la terminología botánica castellana del siglo XVI") es también reimpresión del volumen XLVI de una colección institucional, los "Cuadernos Valencianos de Historia de la Medicina y de la Ciencia", firmado por López Piñero y López Terrada en 1994. Por razones de prioridad intelectual y por otros motivos obvios tendría que haberse indicado ese dato. Menos importancia tiene el que persistan las erratas e incluso que el texto reimpreso quede truncado (p. 96), insuficientes para afear la revisión de la botánica en el XVI y el análisis comparado de la denominación de las distintas plantas en Jarava, Laguna y el *Diccionario de autoridades*.

Pardo Tomás rastrea la historia del libro y los avatares de la portadilla, que conoció hasta tres versiones distintas. El lector agradecerá su persecución de libreros y ediciones. Pero en su "inquisitio inquisitorum" quizá se deja cegar por la vehemencia. Atribuye la falta de cierta hoja del ejemplar que se guarda en la Biblioteca Historicamédica de Valencia a la mano negra de los oficiales de la Suprema. Corresponde a


Κυκλάμινος. Cyclaminus rotunda. Pan porcino. 255

El pan Porcino naſce entre eſpinales y principalmente debaxo los arboles, pierde todas ſus hojas por el fin de Agoſto, las quales auia tenido por todo el año. Dioſcorides dize q̃ la rayz beuida con aguamiel vazia la flema y ſuperfluidades de agua: y anſi beuida como pueſta por encima haze venir la purgacion a las mugeres. Dizen que ſi vna muger preñada paſſare por encima ſolamente que abortara.

Pamporcino europeo. Grabado que aparece en el sumario de Fuchs traducido al español por Jarava. Puede leerse, sin censura, el texto entero. (Colección privada.)

la página del “pan porcino”, que no falta en el original de esta reimpresión ni en el ejemplar privado del que se ha tomado la ilustración adjunta. Poca eficacia la de los censores.

Según Pardo, la arrancarían para que no se leyera lo que allí se afirma: “Dizen que si una muger preñada passare por encima solamente que abortara”. Endeble respaldo de una opinión que queda inerme ante una batería de contraejemplos. Así, la “Berberes”: “dizen que haze abortar a una muger si le estriegan o refriegan el vientre con ella tres vezes”; o la “Astrología luenga, y macho”: “haze venir su purgacion, a las mugeres, y echa fuera las parias, y lo concebido en el vientre”. Por no insistir en las numerosas ocasiones en que recuerda que entre los efectos de tal o cual planta se cuenta el de provocar el flujo menstrual, expresión que en la materia médica renacentista (y anterior) presentaba una connotación abortiva. Si la tesis de Pardo, compartida por los otros, fuera cierta, habría que reconocer que a los inquisidores se las daban con pan y quesillo, planta que por cierto también se aplica a la regularización del flujo menstrual. Alguna vez habrá que empezar a abordar con rigor la ciencia renaciente, incluida la de la segunda mitad del XVI, sin tópicos ni primeras impresiones. Y entender, por ejemplo, por qué Fuchs, “auctor damnatus” hasta la saciedad por su confesión protestante, vino a convertirse en autor de cabecera de los botánicos de la Contrarreforma.

L. A.

Gripe

Española

Un reto para la sociedad madrileña: la epidemia de gripe de 1918-19, por María Isabel Porras. Editorial Complutense; Madrid, 1997.

La pandemia de gripe desarrollada entre 1918 y 1919 en tres brotes sucesivos ocasionó alrededor de treinta millones de muertes en todo el mundo. Este gravísimo fenómeno epidemiológico es analizado en la presente obra en un escenario concreto, Madrid. Su autora, Isabel Porras, es profesora asociada de Historia de la Medicina y responsable de varios trabajos de investigación sobre este problema.

Tal y como señala Pedro Laín Entralgo en el prólogo, toda epidemia es un suceso médico, social e histórico a la vez y como tal lo trata la autora al analizar su desarrollo en la villa de Madrid “para demostrar lo que el pasado médico debe ser a los ojos del historiador de la medicina”.

El libro está estructurado en seis capítulos en los que, a través de una rica y variada documentación, se revisan temas centrales como el escenario en el que se situó la epidemia, haciendo especial hincapié en las condiciones higiénico-sanitarias subyacentes, las cuales presentaban graves deficiencias debido a las pocas obras de infraestructura realizadas hasta entonces. Todo ello propiciaba el hacinamiento de la población y la insalubridad de barrios y viviendas. Se describe a continuación el curso seguido por la enfermedad y cuál fue su repercusión demográfica. Se estima en casi dos mil los muertos ocasionados por la epidemia en Madrid, lo que supuso una sobremortalidad respecto

a los años anteriores y posteriores, datos que son analizados brevemente. Más significativo es el estudio de las variaciones que originó la epidemia en la mortalidad específica, sobre todo en el grupo de enfermedades respiratorias.

El capítulo más extenso es el dedicado a las medidas político-sociales destinadas a combatir la epidemia tomadas por las autoridades gubernativas. Se centraron en el refuerzo de la asistencia sanitaria y la mejora de las condiciones higiénicas y estaban presididas por el deseo prioritario de tranquilizar a la población, lo que motivó el ocultamiento de la enfermedad hasta que el número de casos obligó a su declaración. El quinto capítulo está dedicado al debate que sobre la epidemia mantuvieron los profesionales sanitarios de la época, volcados en demostrar que las grandes proporciones alcanzadas por la misma impedían mayores éxitos en la aplicación del tratamiento médico y en señalar los problemas de la Sanidad española. La última parte del libro aborda las reacciones de la población madrileña ante este suceso a través de una de las fuentes más fiables para medirlas, la prensa diaria.

Mediante estos diversos acercamientos la autora persigue reflejar en la medida de lo posible la interacción entre incidente, percepción, interpretación y respuesta en torno a la epidemia de gripe descrita, algo que ha conseguido en su trabajo, cuya lectura será de utilidad no sólo a los profesionales de la historia de la medicina, sino a todo aquel interesado en las repercusiones históricosociales de los grandes sucesos médicos.

M.ª José Báguena Cervellera

Mecánica cuántica

Interpretaciones

Quantum chance and non-locality. Probability and non-locality in the interpretations of quantum mechanics, por W. Michael Dickson. Cambridge University Press; Cambridge, 1998.

Si se encierra a un grupo de físicos en una habitación con una botella de vino, al cabo de un cierto tiempo el número de opiniones sobre la interpretación correcta de la mecánica cuántica es mayor que el número de físicos. Es una broma que circula entre expertos en cuántica.

Lo cierto es que hay muchas interpretaciones diferentes de la mecánica cuántica y ninguna es enteramente satisfactoria. ¿Cómo es posible que haya tantas formas de interpretar un mismo formalismo matemático? ¿Cuáles son esas interpretaciones y qué aportan?

La mayoría de los libros de mecánica cuántica no se ocupa de estas cuestiones. El libro de Dickson es una afortunada excepción. En él se exponen los rudimentos de más de una decena de interpretaciones. Pero no le interesa tanto explicar los detalles de las interpretaciones, cuanto usarlas para investigar las dos cuestiones siguientes: ¿se comportan los “objetos cuánticos” (protones, electrones, fotones, etc.) de una manera indeterminista? y ¿existen conexiones no locales entre objetos cuánticos separados espacialmente?

El libro está dividido en dos partes. En la primera, tras introducir el formalismo de la mecánica cuántica, se muestra cómo surgen los problemas de la medida y de la interpretación de las probabilidades. Las diferentes maneras de enfocar estos problemas explican por qué hay tantas interpretaciones. Dickson las clasifica en cuatro tipos, según acepten ambas, una o ninguna de las siguientes afirmaciones: *a*) un sistema en un estado cuántico determinado tiene un valor concreto para un observable físico si y sólo si hay certeza de encontrar ese valor al medir ese observable; *b*) las probabilidades cuánticas no son el resultado de un mecanismo determinista.

Distingue entre interpretaciones ortodoxas, interpretaciones sin colapso (entre ellas la de “muchos mundos” y la de “historias consistentes”), interpretaciones modales e interpretaciones causales (como la de Bohm). Tras repasar cada una, procede a examinar cómo resuelven el problema de la medida y en qué lugar quedan la probabilidades.

La segunda parte del libro empieza estableciendo la relación entre la respuesta que una interpretación da a la pregunta del indeterminismo y la que da a la cuestión del carácter local o no. A continuación reexamina las mismas interpretaciones a la luz de esta conexión, y estudia si son o no locales (en un cierto sentido) y si son o no invariantes Lorentz.

Adán Cabello Quintero

Física italiana

Pasado reciente

Il Nuovo Cimento. Novant’anni di fisica in Italia, por G. Giuliani. La Goliardica Pavese; Pavía, 1996.

En 1855 Carlo Matteuci y Raffaele Piria, resucitaron *Il Cimento*, una revista científica que había desaparecido unos años antes dejando tras de sí seis volúmenes. *Il Nuovo Cimento* tendrá una vida más larga, llegando a convertirse en la publicación italiana de física y química más representativa hasta la II Guerra Mundial. Fue adoptada como órgano oficial de la Società Italiana di Fisica desde 1897.

Giuseppe Giuliani ha dirigido al reducido grupo de investigadores que ha vaciado decenas de volúmenes de *Il Nuovo Cimento* con el propósito de trazar el desarrollo de la física en Italia entre 1855 y 1944. El resultado: dos exhaustivas bases de datos, una para *Il Cimento* y otra para su sucesora, y el libro que comentamos, donde no sólo se presentan y analizan los resultados obtenidos, sino que se caracteriza someramente a la física italiana, con tres capítulos introductorios dedicados respectivamente a las relaciones entre universidad, investigación e industria en la Italia unificada, la comunidad de físicos italiana, y la Sociedad Italiana para el Progreso de las Ciencias.

El valor de esta obra radica sobre todo en la posibilidad que ofrece de calibrar cuantitativamente la importancia relativa de la física teórica y la física experimental, o el ritmo de asimilación de nuevas subdisciplinas, como la radiactividad, la física de la radiación cósmica o la física del estado sólido.

Asimismo, el volumen resume investigaciones recientes sobre la comunidad de físicos italiana. Sólo es de lamentar la escasa profundidad del análisis historiográfico, que rehúye incomprensiblemente las numerosas oportunidades que se presentan de realizar comparaciones con otras comunidades científicas que cuentan con estudios similares, como por ejemplo la francesa. En cualquier caso, la presente obra cubre un vacío apreciable y constituirá sin duda el punto de partida imprescindible de análisis más sofisticados. En nuestro contexto, sólo nos resta esperar que aparezca cuanto antes un estudio de características similares.

Xavier Roqué Rodríguez

Dan Poynter



Paracaídas

Los paracaídas han cambiado a lo largo de los últimos cinco siglos. Las campanas "redondas" de antaño (en realidad, planas circulares) dependían del aire que apresaban (la resistencia aerodinámica) para retardar el descenso de la carga o la persona suspendida. Los paracaidistas emplean ahora campanas rectangulares con perfil de ala que generan una fuerza de sustentación para frenar aún más el descenso. Estas nuevas campanas vuelan hacia adelante a unos 30 kilómetros por hora y pueden ensancharse para aterrizar de puntillas. Pasaron ya los días en que los paracaidistas quedaban a merced del viento.

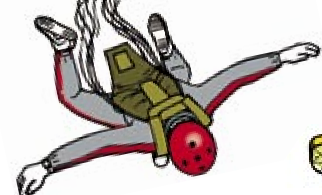
Los paracaídas deportivos han disminuido de tamaño y peso. Se han reducido con oportunos cambios de diseño, nuevos materiales y eliminación de algunas piezas.

El despliegue de la campana debe organizarse y temporizarse de modo que la apertura sea rápida, suave y segura. La campana ha de plegarse y estibarse para que acepte el aire correctamente; los cordones deben estibarse en bandas de caucho para que se desplieguen cabo a cabo sin enredarse. Así preparada, la campana se despliega de un modo predecible y hace del salto desde un avión una experiencia emocionante, divertida y, lo más importante, repetible.

Para localizar la escuela de paracaidismo más cercana puede consultarse a la Real Federación Aeronáutica Española (tel. 91-557-38-94).

1. PARA DESPLEGAR EL PARACAIDAS PRINCIPAL el paracaidista extrae el pequeño paracaídas piloto de una bolsa externa y lo arroja sobre el aire respecto al que se mueve a más de 175 km/h. (El paracaídas de reserva se suelta mediante un cordón de apertura manual tradicional.)





2. EL PARACAIDAS PILOTO se ancla en el aire, extrae el pasador que sujeta la mochila e iza la campana enfundada. Los cordones se despliegan, abriendo la funda, y sale la campana.





3. LA CORREDERA restringe temporalmente el despliegue de la campana y reduce la sacudida de apertura sobre el paracaidista.



4. LOS CORDONES DE DIRECCION sirven para guiar la campana y ensancharla para suavizar la toma de tierra.

Seguiremos explorando los campos del conocimiento



EXPLORACION DEL ESPACIO-TIEMPO CON SUPERNOVAS, por Craig. J. Hogan, Robert P. Kirshner y Nicholas B. Suntzeff

Explosiones de estrellas vistas a través de inmensas distancias muestran que la expansión cósmica podría estar acelerándose, signo de que una nueva y exótica forma de energía podría tirar del universo.

ANTIGRAVEDAD COSMOLOGICA, por Lawrence M. Krauss

La tan despreciada constante cosmológica, concebida por Albert Einstein y que representa una peculiar forma de energía inherente al espacio mismo, es una de las dos hipótesis que aspiran a explicar los cambios en la velocidad de la expansión del universo.

INFLACION EN UN UNIVERSO DE BAJA ENERGIA, por Martin A. Bucher y David N. Spergel

Las pruebas acumuladas indican que el universo contiene menos materia y, por tanto, se expande más deprisa, de lo que la teoría inflacionaria predice. Pero una versión más elaborada de la teoría explica las observaciones.

INACTIVACION DE LOS VIRUS DE LA GRIPE, por W. Graeme Laver, Norbert Bischofberger y Robert G. Webster

Se divisan en el horizonte nuevos fármacos que remediarán la gripe mediante la suspensión del proceso replicativo de los virus en los tejidos. Las medicinas podrían desempeñar también funciones preventivas.

EL CUIDADO DE LA PROGENIE EN INSECTOS, por Douglas W. Tallamy

¿Por qué arriesgan su vida los progenitores de ciertos insectos en el cuidado de sus crías?

AÑO 2000... CUANTOS PROBLEMAS, QUE BREVE TIEMPO, por Peter de Jager

La solución del problema del Año 2000 no parece difícil: bastará representar con cuatro cifras los años expresados con dos. Pero esa tarea, tediosa y de dificultad inesperada, requiere más tiempo del disponible.

FUNCION EVOLUTIVA DE LOS MICROSATELITES DE ADN, por E. Richard Moxon y Christopher Wills

La iteración de secuencias de ADN desempeñan una misión principalísima en la adaptación de las bacterias a su entorno. Pero también tienen que ver con la enfermedad.

LAS AVES FOSILES DE LAS HOYAS, por José Luis Sanz y Bernardino P. Pérez-Moreno

En un yacimiento del Cretácico inferior de la provincia de Cuenca se está obteniendo información sobre las primeras fases de la historia evolutiva de las aves.

INVESTIGACION y CIENCIA